FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

N° 98

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BERTEAUX, Madeleine, Marie, épouse FISCHER

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 3 Octobre 1940, à Clermont-Ferrand (P.-de-D.)

Présentée et soutenue publiquement le

LE FAVISME EN CORSE

Président : Mr. F. SIGUIER, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1969

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BERTEAUX, Madeleine, Marie, épouse FISCHER

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Née le 3 Octobre 1940, à Clermont-Ferrand (P.-de-D.)

Présentée et soutenue publiquement le

LE FAVISME EN CORSE

Président : Mr. F. SIGUIER, Professeur.

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), BENARD (H.), BERNARD (E.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), CHEYMOL (J.), COSTE (F.), DEBRE (R.), DECHAUME (M.), GALLIARD (H.), GAUDARD d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), GIROUD (A.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LACOMME (M.), LAMY (M.), LAROCHE (G.), LELONG (M.), LEVY (Melle J.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MADURO (R.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), TURPIN (R.), VERNE (J.).

DOYEN ..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR ..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR ..... Jean GOSSET

PROFESSEURS :

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
- à titre personnel	CABROL (Ch.)
- - -	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
- à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
- - -	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
- à titre personnel	CARTIER (P.)
- - -	DREYFUS (J.-Cl.)

MM.

Biologie médicale, à titre personnel	BOURLIERE (F.)
- - - -	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DJOURNO (A.)
- -	DOGNON (A.)
- à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
- - -	GOUGEROT (L.)
- - -	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
- -	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
- à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
- à titre personnel	BARBIER (P.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
- à titre personnel	LOEPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
- à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1°- MEDECINE

Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)

MM.

Pathologie médicale	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
- à titre personnel	AZERAD (E.)
- - -	BOUR (H.)
- - -	BROCARD (H.)
- - -	CAROLI (J.)
- - -	FACQUET (J.)
- - -	LAMBLING (A.)
- - -	LAUNAY (Cl.)
- - -	PAYET (M.)
- - -	PERRAULT (M.)
- - -	SIGUIER (F.)
- - -	WORMS (R.)
- - -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutiques générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
- - (Broussais)	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
- à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
- à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
- à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)

MM.

Clinique des maladies du sang à titre personnel (hématol.)		ANDRE (R.)
- - - -		BOUSSER (J.)
- - - -		DREYFUS (B.)
Cliniques médicales	(Bicêtre	DEPARIS (M.)
	(Broussais	MILLIEZ (P.)
	(Cochin	PEQUIGNOT (H.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
	(-	CONTE (M.)
	(-	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique et séméiologie médicales (Antoine-Chantin)		DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)		BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié)		RAMBERT (P.)
- - (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
- à titre personnel		GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)		HAMBURGER (J.)
- à titre personnel		RICHET (G.)
- - -		CROSNIER (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)		ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)		BRISSAUD (H.)
- à titre personnel		LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		LAPLANE (R.)
- à titre personnel		POLONOVSKI (Cl.)

MM.

Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BROUET (G.)
- à titre personnel	KREIS (B.)
- - -	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
-	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
- à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
- - -	TUBIANA (M.)
- - -	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2°- CHIRURGIE

Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	N...
- à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

CHAIRES de CLINIQUES :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
- à titre personnel	BREHANT (J.)

Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	(-	BAUMANN (J.)
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mme FORGET (F.), Mlles DUMAITRE (F.), LAURENT (H.), LE.NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Avec toute mon affection
et ma reconnaissance.

A MON MARI

A MES GRANDS-PARENTS

A Monsieur le Professeur Fred SIGUIER

Professeur de Pathologie médicale

qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence
de cette thèse.

En témoignage de la très
respectueuse reconnaissance
de son ancienne Externe.

AUX MÉDECINS DU CENTRE HOSPITALIER D'AJACCIO

et tout particulièrement

au Docteur BADETTI

qui nous a fourni les
observations de cette
thèse,

Avec tous nos remerciements.

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Professeur Agrégé PERROTIN

Monsieur le Professeur Agrégé HOUDART

Monsieur le Docteur ALBEAUX-FERNET

Monsieur le Professeur TURPIN

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Professeur SIGUIER

Monsieur le Docteur GRENET

LE FAVISME EN CORSE

P L A N

I - INTRODUCTION : Définition du favisme
Plan.

II - HISTORIQUE.

III - CLINIQUE :

1)- 19 observations personnelles.
2)- Etude clinique du favisme.
3)- Signes biologiques.
4)- Evolution et pronostic.
5)- Formes cliniques.
6)- Diagnostic positif et différentiel.
7)- Traitement.

IV - ETIOLOGIE :

1)- Ingestion - Inhalation - Allaitement.
2)- Etude botanique et chimique de la fève.
3)- Facteurs favorisants.

V - ETUDE GEOGRAPHIQUE DU FAVISME ET DE LA REPARTITION DU DEFICIT EN G_6 P D DANS LE MONDE.

VI - ETUDE GENETIQUE.

VII - ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE.:

a)- Rappel des cycles de Krebs
d'Embden-Meyerhoff.

b)- Métabolisme du globule rouge et déficit en G_6PD ⟶ mécanisme de l'hémolyse.

c)- Propriétés de la G_6PD.

d)- Méthodes de dépistage.

VIII - LES AUTRES ANEMIES DUES AU DEFICIT EN G_6PD.

1)- Anémie du sujet noir.

2)- Anémie du sujet blanc.

3)- Anémie chronique.

4)- Ictère néo-natal.

5)- Tableau des substances toxiques pour les sujets déficients en G_6PD.

IX - CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Le favisme est une anémie hémolytique aiguë provoquée par l'ingestion de fèves fraîches ou sèches, crues ou cuites, ou encore par l'inhalation de pollen de fleurs de fèves. Il constitue un des aspects caractéristiques de la pathologie méditerranéenne. Sa fréquence est telle que toute crise hémolytique survenant au printemps, chez un Méditerranéen, doit faire rechercher systématiquement une ingestion de fève crue, qui habituellement n'est pas signalée de façon spontanée par le malade et son entourage.

Ces accidents hémolytiques ont la particularité remarquable de ne se produire que dans certains groupes raciaux porteurs d'une tare érythrocytaire héréditaire : un déficit en glucose 6 phosphodéshydrogénase (G_6PD). Cette tare est très répandue dans le monde, puisque actuellement on estime à plus de 100 millions le nombre d'individus qui en sont porteurs.

Dans ce travail, nous présenterons d'abord, après un bref rappel historique, nos dix-neuf observations de favisme recueillies en Corse, puis nous ferons une étude clinique du favisme et de son étiologie ; nous nous pencherons ensuite sur l'étude géographique de la répartition du favisme et de la tare en G_6PD dans le monde, puis nous aborderons l'étude génétique et physio-pathologique du favisme, et terminerons enfin par une étude clinique des différentes formes d'anémies hémolytiques chez les individus porteurs de la tare en G_6PD.

HISTORIQUE

1- LE FAVISME DANS L'ANTIQUITE GRECO-ROMAINE.

Très longtemps, on a cru que le favisme était connu depuis l'antiquité gréco-romaine; déjà, au VIe siècle avant Jésus-Christ, le célèbre Pythagore disait aux Siciliens : "Méfiez-vous des fèves !".

En fait, il semble, d'après les travaux de SOLON VERAS et de SANSONE, contrairement à l'opinion répandue par la plupart des auteurs, que le favisme n'avait jamais été décrit dans l'antiquité gréco-romaine. Ainsi, SOLON VERAS déclarait, en 1951, devant la Société de Pédiatrie :

"Je dois dire à plusieurs de mes collègues qui ont souvent écrit que le favisme est une maladie mentionnée ou connue du temps de Pythagore, Empédocle et Hérodote, que cette croyance est basée sur des faits qui n'ont aucun rapport avec cette maladie".

2- LE FAVISME DE L'ANTIQUITE AU XIXe SIECLE.

Pendant tout le moyen âge et l'époque contemporaine jusqu'au milieu du XIXe siècle, on ne trouve aucune allusion au favisme.

Toutefois, d'après l'auteur chinois S.D. DU,

il semble que le favisme soit connu en Chine depuis le XVe siècle. La fève fut introduite en Chine entre la fin de la période Yuan et le début de la période Ming, c'est-à-dire entre le XIVe et le XVe siècle ; elle fut largement cultivée dans le Sud de la Chine et, depuis très longtemps, les fermiers et les médecins connaissent une maladie appelée par eux "ha pou huang", consistant en une pâleur avec teint jaune survenant après l'ingestion de fève et qui semble correspondre au favisme.

3- LE FAVISME AU XIXe SIÈCLE et au XXe SIÈCLE.

La première allusion au favisme retrouvée dans la littérature serait une chanson composée par un auteur allemand (Edward MOERICKE), en 1837, et intitulée "Vicia faba minor".

En fait, la première observation rapportant un accident indiscutable de favisme semble être due à un auteur portugais, PEREIRA DE MIRA FRANCO ; l'observation fut publiée dans la "Rivista Universal Lisbonese de 1843" : il s'agissait d'un homme qui présentait un ictère chaque fois qu'il mangeait des fèves crues.

Les premiers travaux descriptifs de la maladie sont dus aux médecins italiens, siciliens, principalement de la deuxième moitié du XIXe siècle.

En 1851, MESSINA décrit en détail le tableau clinique du favisme.

En 1856, le médecin sicilien MINA LACRUA expose les particularités de "l'ictère épidémique des paysans de Castelbuono causé par les effluves des fleurs de fèves" ; avec son confrère DI CIETRA, il précise le tableau clinique, la division en trois degrés de gravité et le caractère héréditaire de la maladie.

En 1956, DI PETRALEONE reprend la description clinique de la maladie et affirme le rôle de la fève contre certains de ses confrères qui croyaient pouvoir rattacher ces accidents au paludisme.

En 1873, BERTLO insiste sur le rôle du pollen des fleurs de fèves et sur l'importance de la susceptibilité individuelle dans le déterminisme des accidents.

En 1894, MONTANO, auteur italien, propose le nom de favisme qui doit rester définitivement attaché à cette maladie ; il en dresse un tableau clinique précis et insiste sur le terrain prédisposé au déclenchement de la crise favique. Cette communication a lieu au IXme Congrès de Médecine internationale de Rome en 1894.

Les observations et les travaux se multiplient par la suite dans différents pays et leur énumération serait fastidieuse.

En 1897, CARVADIAS publie le premier cas observé en Grèce.

En 1905, FERMI en Sardaigne, à Sassari, dresse le premier une enquête importante de la maladie et apporte des statistiques.

Il retrouve 1.211 cas pour 72 communes, dont 752 par ingestion et 459 par inhalation de pollen, avec un taux de mortalité estimé à 8 % et un taux de morbidité à 5,17 %.

En 1932, l'auteur grec MAKKAS propose, pour la première fois, la transfusion sanguine comme thérapeutique de choix du favisme.

En 1943, BRULÉ, PESTEL et BURGEAT publient le premier cas diagnostiqué en France, observé à Paris.

En 1948, TURCHETTI fait un rapprochement entre le favisme et l'anémie hémolytique provoquée par la primaquine.

En 1956, CARSON découvre que l'hémolyse aiguë déclenchée par la primaquine dans la race noire s'accompagne d'un déficit érythrocytaire en G_6PD.

En 1959, SANSONE, LARIZZA, SZEINBERG retrouvent, chez les sujets atteints de favisme, le déficit érythrocytaire en G_6PD et l'ensemble des anomalies biochimiques constatées chez les individus sensibles à la primaquine.

C L I N I Q U E

I/- DIX-NEUF OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

L'enfant F... Marius, né le 8 Août 1943, entre à l'hôpital le 16 Juin 1955, âgé de 12 ans, pour un ictère.

Le 14 au soir, soit 20 heures avant le début des accidents, l'enfant avait mangé des fèves fraîches.

Le 15 dans l'après-midi, il ressent un malaise intense, des douleurs abdominales ; les parents constatent une pâleur importante.

Le 16, il apparaît un ictère accompagné de douleurs abdominales et de prostration.

A l'examen, on constate un ictère franc avec pâleur intense, une rate percutable sur 4 cm ; le foie est normal ; l'enfant présente un délire doux ; il reconnaît son entourage, et l'examen neurologique met en évidence un léger signe de Kernig et un Babinski gauche qui persistera deux jours ; la T.A. est à 11-7 ; les urines sont rouge-sang.

La NFS du 16 montre une anémie importante à 900.000 G.R., avec 25 % d'Hb. Le groupe est ARH+. Dans les urines, on note du sang et des cylindres granuleux. La bilirubinémie est à 80 mg/l. Les tests de Coombs direct et indirect sont négatifs.

L'enfant est transfusé et reçoit 1 litre 250

de sang en 14 heures, 150 mg/jour d'ACTH les 2 premiers jours et des extraits hépatiques.

Le 17 Avril, le lendemain de l'hospitalisation, l'enfant est transformé, bien coloré, présent ; il répond et sourit.

Le 18 Avril :
NFS : 2.900.000 G.R. - Hb. 60 % - V.G. 1
G.B. : 9.500 - 90 % P.N. - 10 L.
Azotémie : 0,4
Urines : traces d'albumine.

Le 23 Avril, l'enfant sort du service en parfait état, avec une NFS à 3.760.000 G.R.

La mère signale que l'enfant avait le teint jaune, les années précédentes, lorsqu'il mangeait des fèves.

OBSERVATION N° 2

L'enfant R... Joseph, né le 2 Mai 1951, entre à l'hôpital le 9 Mai 1955, âgé de 4 ans, adressé pour une hématurie.

Il a mangé des fèves crues en quantité importante le 7 Mai dans l'après-midi.

Dans la nuit du 7, soit 12 heures après l'ingestion, on constate des vomissements.

Le 8 au matin, l'enfant est pâle, abattu et continue à vomir.

Dans la nuit du 8, il émet des urines rouges.

Le 9 au matin, à l'entrée, on constate une pâleur intense, un léger subictère, des urines très foncées, porto ; la rate est à peine percutable ;

l'enfant est somnolent, subcomateux, ne répondant que par des gémissements ; il y a un Babinski droit; la température est à 38° et la T.A. à 12-7.

Le 9 Mai :
NFS : 960.000 G.R. - HB. 25 % - V.G. : 1,04
30.000 G.B. - P.N. 68 - E. 1 -
L. 30 - M. 1
Erythroblastes 3 %.
Groupe : O Rh +
Urines : présence de sang.
Test de Coombs direct et indirect négatif.
Bilirubinémie : 80 mg/l.
Azotémie : 0,48

L'enfant est transfusé : 900 cc. en 18 heures, avec 25 mg de Largactyl, 60 mg d'Hydrocortisone en 24 heures.

Le lendemain, le 10 Mai, l'enfant va très bien; il répond, sourit ; la rate est percutable sur 4 cm ; les G.R. sont à 3.520.000.

Le 12 Mai, l'enfant sort du service en parfait état.

OBSERVATION N° 3

L'enfant L... Antoine, né le 23 Septembre 1953, entre dans le service le 28 Avril 1957, âgé de 3 ans et 8 mois. Il a mangé, le 25 Avril au soir, trois ou quatre fèves crues seulement ; il en avait déjà mangé plusieurs fois, cette année, sans que les parents n'aient rien remarqué.

Le 27 au réveil, il présente des vomissements bilieux répétés ; il est très abattu ; la température est à 38°.

Le 28, les vomissements persistent ; il apparaît un subictère et une pâleur.

A l'examen, l'enfant est très pâle, subictérique, prostré, mais conscient , la T.A. est à 8-4, les urines brun-acajou, la rate non perceptible.

La NFS montre une anémie à 2.148.000 G.R.
Hb : 40 % - V.G. : 0,97
G.B. : 20.000 - P.N. 88 - E. 2
L. 10
Erythroblastes 5 %

Groupe A Rh +

Urines : présence de sang et de cylindres granuleux.
Bilirubinémie : 30 mg/litre.

L'enfant est transfusé ; il reçoit 500 cc de sang, 25 mg de Phénergan, 7 mg de Deltacortisone, puis 20 mg dans les 24 heures suivantes.

Le 29, l'enfant va très bien ; le subictère persiste ; les urines restent brun-acajou ; la NFS montre 3.460.000 G.R., Hb. 70, G.B. 12.800 et une érythroblastose à 4 % ; l'urée est à 0,43 g.

Le 7 Mai 1957, l'enfant sort en parfait état.

En Janvier 1958, l'enfant fait un deuxième épisode d'hémolyse sans que l'on ne retrouve d'étiologie.

Le 30 Janvier, il vomit, présente des douleurs abdominales, de la fièvre ; à l'examen, outre la pâleur, on constate un petit souffle systolique anorganique et un léger Kernig. La NFS montre une anémie à 2.700.000, Hb 50 %, V.G. 0,94, G.B. 24.000 dont 82 % PN, azotémie 0,39. L'enfant est alors transfusé et mis aux corticoïdes ; il s'améliore rapidement et, le 11 Février, la NFS est à 4.320.000 G.R.

Ultérieurement, un dosage de G_6PD sera effectué chez cet enfant : 0,7 pour 100 ml de GR, la normale étant à 5,6.

OBSERVATION N° 4

Nous ne citerons que très rapidement l'observation de l'enfant S... Alain, né le 11 Février 1955 qui, à l'âge de 3 ans, a présenté une anémie hémolytique grave au cours d'un état fébrile d'allure grippale.

Le début des troubles, le 10 Avril 1958, a été marqué par de la fièvre et un rhume traité par des suppositoires de Lobémine et du bicarbonate. Puis, est apparue, le 12 Avril 1958, une anémie hémolytique très grave avec vomissements, pâleur, prostration, signes neurologiques, Babinski bilatéral; rate palpable, urines rouges, anémie à 2.600.000, présence d'hémoglobine dans les urines, test de Coombs négatif, azotémie à 0,40.

Sous l'effet des transfusions et des corticoïdes, l'enfant s'améliore et sort du service le 19 Avril, avec une NFS normale.

L'enfant n'avait pas mangé de fèves ; on ne retrouvait aucun produit toxique ou médicamenteux susceptible de provoquer une anémie hémolytique ; la réaction de Hirst effectuée à Pasteur fut négative ; toutefois, on peut conclure à une anémie hémolytique au cours d'un épisode viral (L'enfant était enrhumé au départ), chez un enfant présentant un déficit en G_6PD ; en effet, ultérieurement, un dosage, le dosage de G_6PD, montrait un taux à 5 u/mn /g. Hb, alors que la normale est à 9.

OBSERVATION N° 5

L'enfant C... Pierre, né le 17 Décembre 1957, entre à l'hôpital le 10 Avril 1961, âgé de 4 ans et 4 mois.

Le 3 Avril, il mange des fèves vertes l'après-

midi et de la soupe de fèves le soir ; la nuit, il vomit.

Le 4 Avril, il vomit deux fois ; le médecin traitant pense à des vomissements acétonémiques et prescrit des suppositoires de Lobamine.

Le 8 Avril, l'enfant va à peu près bien, mais les parents constatent une pâleur anormale.

Le 9 Avril, la température est à 37°9 ; l'enfant est subictérique.

Le 10 Avril, le médecin traitant constate un ictère franc et une anémie ; il demande une NFS qui montre une anémie à 1.500.000 G.R. ; l'azotémie est à 0,35 g. Dans les urines, on constate des traces d'albumine, des cylindres granuleux et de l'hémoglobine ++++. L'enfant est alors hospitalisé.

Il reçoit 450 cc de sang en 48 heures, 50 mg de Cortancyl les 48 premières heures et s'améliore très rapidement.

Le 14 Avril, il sort en parfait état ; la NFS est à 2.950.000 G.R..

OBSERVATION N° 6

L'enfant F... Gilbert, né le 19 Avril 1958, entre à l'hôpital le 19 Avril 1961, âgé de 3 ans. Il a mangé en grandes quantités des fèves vertes le 17 Avril.

Le 18 Avril dans la matinée, il vomit ; dans l'après-midi, il est abattu et les parents remarquent qu'il est plus pâle que d'habitude. Dans la soirée, on note une aggravation ; il se plaint du ventre, vomit ; il est très pâle, et ses urines sont très foncées. Le médecin traitant le fait alors hospitaliser.

A l'examen, le 18 Avril dans la soirée, l'enfant est subcomateux ; il ne parle pas du tout, gémit et s'agite de temps en temps ; il est très pâle; les conjonctives et les muqueuses sont complètement décolorées ; on note un subictère, une tachycardie, un pouls à peine perceptible ; la NFS des rouges montre une anémie à 1.700.000 G.R. ; l'azotémie est élevée à 0,82.

L'enfant reçoit 1 cc d'Heptanyl et 1 cc de Solu-décadron ; il est transfusé 400 cc le premier jour, 200 cc. le lendemain ; il est mis au Cortancyl : 20 mg le premier jour, 15 mg le deuxième ; puis on baisse progressivement.

L'amélioration est très rapide : le 21 Avril, l'enfant va très bien ; la NFS est à 3.600.000 G.R., et il sort en parfait état le 25 Avril 1961.

OBSERVATION N° 7

Cette observation est très intéressante, car cet enfant a présenté deux épisodes de favisme, l'un en 1963 et l'autre en 1966, avec un taux de G_6PD dosé en 1966 et nul.

L'enfant M... Antoine, né le 20 Mars 1960, est hospitalisé le 8 Mai 1963, âgé de 3 ans, pour une anémie hémolytique.

Quelques jours avant l'épisode aigu, l'enfant mange des fèves crues ; la mère constate, les jours suivants, qu'il a le teint un peu jaune.

Le 7 Mai 1963, l'enfant mange dans le jardin seulement une ou deux fèves crues.

Le 8 Mai, dès le matin, l'enfant est pâle, fatigué, ses urines sont noires ; un subictère est constaté ; il ne vomit pas et ne présente pas de douleur abdominale ; l'anémie est à 2.360.000 G.R., l'urée à

0,49 ; l'examen des urines montre une réaction à l'hémoglobine fortement positive. L'enfant est transfusé. Il reçoit 250 cc de sang ; il s'améliore très rapidement et sort en bon état le 15 Mai 1963.

Le 16 Avril 1966, l'enfant est à nouveau hospitalisé dans le service pour un nouvel épisode hémolytique ; il est âgé de 6 ans.

Depuis trois jours, il avait mangé des fèves crues dans le jardin, alors qu'il n'en avait plus touché depuis la précédente crise, car on n'en cultivait plus. Le 15, il mange plusieurs fèves crues.

Dans la nuit du 15 au 16, il présente des vomissements, une pâleur intense, des urines rouges, un état de choc avec refroidissement, pouls filant, prostration, fièvre autour de 38°. La NFS effectuée le 16 montre 3.000.000 de G.R. et 16.500 de G.B. ; l'azotémie est à 0,70 ; on note la présence d'hémoglobine dans les urines.

Etant donné l'état de choc, l'enfant reçoit, le 16 Avril, en attendant la transfusion, une perfusion de 500 cc de glucosé isotonique avec de l'Hydrocortisone : 50 mg, et du glucosé hypertonique: 50 cc. ; puis, il est transfusé 300 cc le 16 Avril.

Le 17 Avril, la pâleur s'est franchement accentuée ; les urines sont rouge foncé ; l'enfant est prostré. Il reçoit à nouveau 400 cc de sang et une perfusion de 350 cc de glucosé dont 50 cc d'hypertonique et 50 mg d'Hydrocortisone.

Le 18 Avril, malgré les transfusions, l'anémie est à 2.000.000 de G.R. ; les urines sont encore rouges. Les perfusions sont maintenues le 18 et le 19.

Le 21, l'enfant est mieux ; l'ictère a diminué ; les urines sont moins rouges.

Le 22 Avril, la NFS est à 3.380.000 G.R. . Un

dosage de G_6PD est effectué ; il est à 0 U/min/gr d'Hb.

L'enfant sort en bon état le 23 Avril 1966.

L'enquête familiale montre que la mère est sensible aux fèves ; même l'odeur des fleurs lui déclenche des nausées.

La mère est d'Ajaccio, ainsi que ses parents, depuis plusieurs générations. Le taux de G_6PD dosé chez la mère est diminué : 4 unités/min./gr. d'Hb.

Il y a trois autres garçons et une fille dans la famille, qui n'ont jamais présenté de favisme ni d'accident hémolytique ; le taux de G_6PD n'a pu être dosé chez eux ni chez le père.

OBSERVATION N° 8

L'enfant P... Valentino, né le 8 Septembre 1959, entre à l'hôpital le 7 Mai 1964, âgé de 3 ans et demi.

Le 3 Mai, ingestion de fèves crues : trois à quatre seulement.

Le 5, les parents constatent que les urines sont rouges et que l'enfant est pâle.

Le 6, apparaissent des vomissements bilieux, une température à 38°5, une pâleur importante.

Le 7 à l'examen, on constate un ictère et une pâleur importante, une déshydratation, la peau prend le pli ; l'enfant est présent et un peu abattu ; la T.A. est à 10-5, la NFS à 1.800.000 G.R., l'azotémie à 0,40, la bilirubine totale à 250 mg dont 180 de directe et 70 d'indirecte ; l'enfant reçoit 350 cc de sang et du Cortancyl qu'on diminue progressivement.

Le lendemain 8 Mai, l'enfant est bien coloré, la NFS est à 3.000.000 de GR ; il sort du service en bon état le 12 Mai.

Il n'avait jamais présenté d'épisode hémolytique antérieur, malgré l'ingestion de fèves les années précédentes.

L'enquête familiale montre que le père et la mère sont d'origine calabraise (Calabre), de la province de Lorenza. La mère tolère assez mal les fèves et fait des épisodes douloureux abdominaux chaque fois qu'elle mange des fèves.

Dans les antécédents familiaux, on note une intolérance aux fèves chez la mère, le grand-père et le père maternels.

OBSERVATION N° 9

L'enfant L... Louis, né le 8 Mars 1960, est hospitalisé le 10 Mai 1965, âgé de 5 ans.

Il a présenté, le matin en se levant, des crampes épigastriques, s'est senti las et avait sommeil; la température était à 38°4 ; l'enfant avait mangé quelques fèves crues les jours précédents.

A l'examen, on note une pâleur franche, un souffle systolique anorganique et des urines rouges ; la NFS est à 2.640.000 G.R. et se répare sans transfusion. Le 20 Mai, elle est à 4 millions. L'enfant sort du service.

Le 26 Mai 1966, l'enfant est à nouveau hospitalisé, car il se plaint de céphalées, d'asthénie et présente des urines rouges. Comme l'année précédente, il a mangé des fèves crues peu de temps avant. L'anémie est très importante, à 3.000.000 de G.R., et se répare rapidement sans transfusion.

Un taux de G_6PD est pratiqué le 28 Mai 1966 ; il est à 1,5 U/minute/gr. d'Hb, la normale étant de 9.

L'enfant est d'origine sarde ; les parents et aucun autre membre de la famille n'ont jamais présenté de favisme.

OBSERVATION N° 10

L'enfant L... Pascale, née le 1er Décembre 1964, entre à l'hôpital le 14 Juin 1965, âgée de six mois.

Les parents constatent, quinze jours avant l'hospitalisation, du jour au lendemain, l'apparition d'une pâleur associée à un teint un peu jaune et des urines foncées ; l'enfant n'a pas de fièvre, ne vomit pas, mais présente une anorexie ; elle n'a pris aucun médicament. Le médecin traitant pense à un ictère ; il demande toutefois, devant la pâleur associée à l'ictère et la présence d'une splénomégalie, une NFS qui montre une anémie à 2.150.000 G.R., une V.G. à 0,60, Hb 26 % ; il fait alors hospitaliser l'enfant.

A l'examen, outre la pâleur, on constate une grosse rate palpable sur 1 cm sous le rebord costal; l'anémie va se réparer progressivement ; le 9 Mai, la NFS est à 3.500.000 G.R.

A l'interrogatoire, on apprend que l'enfant avait mangé, quarante-huit heures avant le début des troubles, des fèves cuites en purée.

Un taux de G_6PD est effectué ; il est diminué : 4 U./min./gr. d'Hb.

Le père est d'origine moitié toulousaine, moitié corse. La mère est d'origine corse des deux côtés. Il n'y a pas d'autre enfant.

Des dosages de G_6PD sont effectués chez les parents :

Mère : 5 U./min./gr. Hb : diminué.
Père : 9 U./min./gr. Hb : normal.

OBSERVATION N° 11

L'enfant B... Christian, né le 27 Octobre 1961, entre à l'hôpital le 4 Mai 1966, âgé de 5 ans et demi.

Il a mangé des fèves dans la soupe il y a dix jours et crues le 30 Avril.

Le 1er et le 2 Mai, il se plaint de douleurs abdominales ; les parents constatent une pâleur et des urines rouges.

L'année précédente, il avait déjà mangé quelques fèves crues sans incident remarqué.

A l'examen, on note une pâleur, un ictère conjonctival, des urines brun noir, pas de signe neurologique ni de rate palpable ; la NFS est à 1.600.000 G.R., 22.700 G.B., Hb 18 %, l'azotémie à 0,47 g ; dans les urines, on constate une albuminurie à 2 g, la présence de sels, de pigments biliaires et de sang à +++.

Le malade est transfusé, reçoit 400 cc de sang et 1 litre de glucosé isotonique avec 100 d'hyper., 75 mg d'Hydrocortisone et 1 g de calcium.

Le lendemain, l'enfant est bien coloré, les urines se sont éclaircies, la NFS est à 3.200.000 G.R. ; il sort en parfait état le 6 Mai 1966.

Un dosage de G_6PD est effectué à Marseille, à la Conception, Service du Pr. USSITZKY ; il est diminué, à 1,6 $UI/10^{11}$ GR, alors que le taux normal se situe entre 12 et 24 $UI/10^{11}$ GR ; la numération des

rouges était à 1.800.000 lorsque le dosage fut effectué.

L'enquête familiale est intéressante :

- La mère et ses deux parents sont Sardes de Ardoli.
- Le père est originaire d'Italie.
- Un neveu, F... Gilbert, fils de la soeur de la mère, a présenté un favisme en 1961 et a été hospitalisé à Ajaccio (Voir l'observation N° 6).
- La mère n'a jamais présenté d'accident favique ni la soeur.

OBSERVATION N° 12

L'enfant F... Daniel, né le 29 Décembre 1960, est hospitalisé le 28 Avril 1966, âgé de 6 ans et 4 mois.

L'enfant mange à deux reprises des fèves crues en très petite quantité : deux à trois fèves, le 22 et le 26 Avril.

Dans la nuit du 26 au 27, il urine rouge. Le 27 dans la matinée, il est pâle et ictérique ; la température est à 38°5 ; il se plaint de douleurs abdominales.

A l'examen le 28 Avril, on constate une pâleur et un ictère, l'enfant est abattu, la rate percutable sur 5 cm ; le reste de l'examen est normal, en dehors d'un petit souffle systolique anorganique. Il faut noter la présence d'un vaccin antivariolique, fait le 21 Avril 1966 ; primo-vaccination et positif à ++. La NFS est à 2.000.000 de G.R., l'azotémie à 0,40 ; les urines sont rouges avec albuminurie à 13 g o/oo et présence d'Hb à ++++.

L'enfant reçoit 300 cc de sang, une perfusion de 1 litre de glucosé isotonique dont 100 cc. d'hyper.

et 75 mg d'Hydrocortisone le 28 Avril. La perfusion est maintenue identique le 29 Avril. Le 4 Mai, la NFS est à 3 millions 3 ; l'enfant sort en parfait état.

Un dosage de G_6PD est effectué ; il est diminué : 6 U/min./gr/Hb au lieu de 9 la normale.

Le père et la mère sont d'origine sarde ; il y a un frère et une soeur ; aucun autre élément de la famille n'a présenté de favisme.

OBSERVATION N° 13

L'enfant P... Joseph, né le 11 Juillet 1962, entre à l'hôpital le 30 Mai 1966, âgé de 4 ans. Il a mangé deux ou trois fèves crues, pas plus, dans le jardin, vingt-quatre heures avant le début des troubles.

Le 28 Mai, il présente des vomissements accompagnés de douleurs abdominales, des urines rouges comme du sang, d'après les parents, une température à 39°, une asthénie importante.

Le 29 Mai, accentuation des troubles.

Le 30 Mai, l'enfant vomit encore, est abattu, inquiet ; on constate une pâleur intense, associée à un ictère conjonctival ; le reste de l'examen est normal. La NFS est à 1.200.000 G.R., V.G. 1,2 ; l'azotémie à 0,45 ; l'examen des urines ne met pas en évidence d'hémoglobine, mais il est effectué avec trois jours de retard.

L'enfant est transfusé ; il reçoit 400 cc. de sang le 31, puis 200 cc. le 1er Juin et une perfusion de 500 cc. de glucosé isotonique dont 150 cc. d'hypertonique et 50 mg d'Hydrocortisone pendant quarante-huit heures. Il s'améliore très rapidement ; le 6 Juin, la NFS est à 3.500.000 G.R. ; il sort du service le 7 Juin, en parfait état.

Un dosage de G_6PD a été effectué à l'hôpital d'Ajaccio ; il est diminué : 3 unités minute/gr. d'hémoglobine (Normale : 9 U/min./gr/Hb).

Un deuxième dosage est effectué à Marseille, Service du Pr. ORSINI, par le test de Brewer d'une part, qui est franchement positif, ce qui affirme l'existence d'un déficit en G_6PD, et par le test de Kleihauer et Betke qui révèle 60 % d'hématies non colorées, donc certainement enzymopéniques, et 40 % d'hématies normalement colorées, donc possédant un taux normal de G_6PD ; il est très probable que cette population d'hématies bien colorées corresponde à des hématies transfusées.

L'enquête familiale montre que la mère est sarde (d'Alghero) et le père corse, de Figari.

Il y a un frère ; aucun autre élément familial n'a présenté de favisme.

OBSERVATION N° 14

L'enfant P... Claude, né le 8 Décembre 1963, entre à l'hôpital le 17 Mai 1967, âgé de 3 ans et six mois.

Il mange à plusieurs reprises des fèves crues, depuis une semaine environ et en particulier les 12, 13 et 14 Mai. Il n'a jamais mangé de fèves les autres années.

Dans la soirée du 14, l'enfant est asthénique, la température est à 38° ; les parents constatent une pâleur et l'émission d'urines rouges.

Le 16 Mai, apparaissent des vomissements rouges comme du sang, d'après le père.

Le 17 Mai, à l'examen, on constate une pâleur

importante du visage et des muqueuses, sans subictère; il n'y a pas de splénomégalie ; on note un petit souffle systolique ; l'examen neurologique est normal.

La NFS du 16 est à 1.770.000 ; V.G. : 0,86.
La NFS du 17 est à 2.770.000 ; hématocrite 24 %.
L'azotémie le 17 est à 0,29.

Dans les urines, présence de sels et de pigments biliaires.

L'enfant est transfusé : 200 cc de sang ; il s'améliore très rapidement ; le 20 Mai, il sort du service ; la NFS est à 4.100.000 G.R. Un dosage de G_6PD est effectué le 18 Mai : 80 U pour 10^9 hématies. Le taux normal est supérieur à 300 U.

L'enquête familiale montre que la famille est d'origine corse des deux côtés : le père d'Eccica Suarella, la mère d'Urbalacome ; il n'y a pas de parent sarde.

OBSERVATION N° 15

L'enfant V... Jean, né le 21 Juin 1962, entre à l'hôpital le 4 Mai 1967, âgé de 5 ans.

Il mange des fèves crues depuis plusieurs semaines. Les autres années, il n'avait jamais mangé de fèves.

Le 3 Mai, les parents constatent une pâleur associée à un teint jaune, l'émission d'urines rouges, une asthénie.

Le 4 Mai, à l'examen, on note une pâleur importante, un subictère, un petit souffle systolique ; l'examen neurologique est normal ; la rate n'est pas palpable ; les urines sont normales, et l'enfant est apyrétique. La NFS, le 4 Mai, est à 3.100.000 G.R., 11.000 G.B., hématocrite 27 %.

Le 4 Mai : Urée 0,50 ; bilirubine totale 29 mg.

L'enfant est transfusé : il reçoit 200 cc. de sang et 500 cc de glucosé isotonique, dont 70 cc. d'hypertonique et 25 mg d'Hydrocortisone.

L'amélioration est très rapide ; l'enfant sort en parfait état le 10 Mai.

Un dosage de G_6PD est effectué le 10 Mai, dosage spectrophotométrique en U.V. à 340 μ par mesure de la cinétique TPNH ⟶ TPN. Il est diminué : 185 unités au lieu de 300 unités, taux normal.

L'enquête familiale montre que la mère est d'origine sarde ; les arrière grands-parents maternels sont originaires : l'un de Naples, l'autre de Sardaigne. Le père est d'origine bordelaise. Il y a trois frères et une soeur ; aucun autre élément familial n'a présenté de favisme.

OBSERVATION N° 16

L'enfant I... Agostino, né le 23 Octobre 1964, entre dans le service le 18 Mai 1967, âgé de 2 ans et sept mois, dans un état de gravité extrême.

L'enfant mange des fèves crues pour la première fois de sa vie, dans la journée du 15 Mai 1967.

Le 16 Mai, l'enfant est asthénique et l'on note un début de pyrexie à 38°.

Le 17 Mai, les parents constatent une pâleur importante et surtout l'émission d'urines rouges, se poursuivant toute la nuit ; des vomissements alimentaires, puis bilieux, apparaissent.

Le 18 Mai, l'enfant est hospitalisé d'urgence, avec le diagnostic de néphrite aiguë gravissime. A

l'examen, le 18 Mai dans la matinée :

- L'enfant paraît exangue ; les lèvres et les muqueuses sont complètement décolorées.
- Il est inconscient et ne réagit pas aux stimulations extérieures.
- Les urines sont rouges ; la température est à 39°6.
- La T.A. est à 9,5.

Devant la gravité de l'état, une réanimation est entreprise immédiatement ; on passe directement à la seringue 150 cc de sang, puis on continue la transfusion et l'enfant reçoit, dans la journée du 18 Mai, 650 cc de sang, une perfusion de 750 cc de sérum glucosé, de 150 cc de salé, 175 mg d'hydrocortisone et $\frac{1}{2}$ ampoule de Néosynéphrine.

Sous l'effet de la thérapeutique, l'enfant reprend peu à peu conscience, il se recolore progressivement, la T.A. est à 10,5, et dans la soirée il est tout à fait conscient ; cependant, l'émission d'urines rouges ne s'arrêtera qu'en fin d'après-midi.

NFS le 18 Mai 1967 ---> 1.000.000 G. rouges,
---> 33.400 G. blancs.

Le 18 Mai : bilirubine : 45 mg totale ;
directe 10 mg ; indirecte 35 mg.
azotémie : 0,81
urines : - albumine 2,50 g
- acétone ++++
- présence de sang.

Le 19 Mai, le lendemain, l'enfant est parfaitement conscient et souriant, bien coloré ; les urines sont claires ; il est apyrétique.

Le 20 Mai, l'enfant va bien ; on note encore un subictère.

Le 20 Mai : NFS : 3.200.000 G.R.
Azotémie : 0,29
Réticulocytes : 114 o/oo
Albuminurie : 0,60 g/l.

Le 24 Mai : NFS : 3.400.000 G.R.
Azotémie : 0,20.

Le 26 Mai, l'enfant sort du service en parfait état.

Un dosage de G_6PD est effectué le 20 Mai : taux nul.

L'enquête familiale montre que le père et la mère sont d'origine sarde ; il y a un frère et une soeur. Le père signale une sensibilité personnelle à l'odeur des champs de fèves. Aucun autre élément familial n'a présenté de favisme.

Dosage G_6PD : - Père : 330 U.
- Mère : 460 U.
Taux normal > 300 U.

OBSERVATION N° 17

Monsieur L... Antoine, né le 27 Novembre 1896, entre à l'hôpital le 25 Mai 1967, âgé de 71 ans.

Il mange, le 24 Mai, une douzaine de fèves fraîches, pour la première fois de sa vie.

Le 25 Mai, il se plaint de douleurs épigastriques violentes, de céphalées ; il vomit, se sent fatigué et présente des urines rouges.

A l'examen, on note une pâleur, un ictère franc, une fièvre à 38° ; la rate est palpable ; la tension est à 11-6. Le reste de l'examen est normal.

NFS le 25 Mai : 2.100.000 G. rouges
12.500 G. blancs :
82 % neutro. - 13 lympho. - 5 mono.
Hématocrite : 18 %.

Le 25 Mai :
Bilirubinémie totale : 150 mg/litre
indirecte : 140 mg/litre
directe : 10 mg/litre.

Urines :
Présence d'hémoglobinurie massive ++++
Présence de sels et de pigments biliaires.
Tests hépatiques normaux.
Electrophorèse normale.

Le malade est transfusé ; il reçoit 750 cc de sang les quarante-huit premières heures, puis 250 cc le troisième jour et 250 cc. le huitième jour. Il reçoit 20 mg de Solumédrol les trois premiers jours, puis 10 mg les deux jours suivants, puis on arrête.

Sous l'effet du traitement, l'amélioration est rapide, l'ictère disparaît, le malade se recolore, il est apyrétique, la diurèse est normale.

Une ponction sternale est pratiquée le 29 Mai et montre une moelle hyperplasique avec une importante réaction érythroblastique, 40 % de normoblastes.

Le 29 Mai : NFS : 3.000.000 G.R.
11.600 G.B.
Hématocrite : 26 %
V.G. : 1
Azotémie : 0,38

Le 6 Mai, le malade sort du service en parfait état ; la NFS est normale.

Un dosage de G_6PD est effectué le 26 Mai 1967; le taux est nul.

L'enquête familiale montre que le malade est d'origine corse ajaccienne depuis des générations. Aucun autre cas de favisme n'a été signalé dans la famille.

L'enquête médicamenteuse montre que le malade prenait, avant le début de la crise hémolytique :
(- Solurutine,
(- Difrarel,
(- Delbiase.
Aucun de ces médicaments ne figure sur les listes

des produits toxiques capables de provoquer une anémie hémolytique aiguë chez les sujets porteurs de la tare enzymopénique.

OBSERVATION N° 18

L'enfant M... Jacques, né le 7 Septembre 1964, entre à l'hôpital le 25 Juin 1967, âgé de 3 ans, adressé pour fièvre et toux chez un enfant ayant présenté une coqueluche banale trois semaines auparavant.

A l'examen, on est frappé par la pâleur de l'enfant et la numération des globules rouges confirme l'anémie.

L'enfant avait mangé pour la première fois des fèves crues quelques jours auparavant.

Le 26 Juin, NFS : G.R. 2.700.000
G.B. 3.400 - 70 % P.N.
Hématocrite : 24 %
Réticulocytes : 12 o/oo.

L'anémie se répare sans transfusion et l'enfant sort en bon état le 29 Juin.

A l'interrogatoire, on ne retrouve aucun médicament donné pour la coqueluche susceptible d'avoir déclenché une hémolyse.

L'enquête familiale montre que le père et la mère sont d'origine sarde.

Aucun autre élément de la famille n'a jamais présenté de favisme.

Le dosage de la G_6PD n'a malheureusement pu être pratiqué.

OBSERVATION N° 19

L'enfant C... Ange, né le 2 Septembre 1965, entre à l'hôpital le 13 Mai 1968, âgé de 2 ans et 8 mois. Il a mangé des fèves crues, une ou deux, le 11 Mai, et des fèves cuites dans la soupe.

Dans la soirée du 11, la mère constate que l'enfant est jaune et inquiet.

Le 12, les urines sont brun rouge ; l'enfant est ictérique, mais ne vomit pas et ne présente pas de douleurs abdominales.

Le 13 Mai, à l'examen, l'enfant est pâle, inquiet, abattu ; on note un ictère franc ; la température est à 38°. Le reste de l'examen est normal, il n'y a pas de souffle ni de splénomégalie.

Le 13 Mai : NFS : 1.600.000 G.R.
13.100 G.B. - 58 % PN.
Hématocrite : 18 %
Urines : présence d'hémoglobine ++++
albumine ++
acétone +++

L'enfant est transfusé et reçoit, le 13 Mai, 600 cc. de sang.

Le 14 Mai : NFS : 3.500.000 G.R.
Hématocrite : 32 %
Azotémie : 0,28
Bilirubinémie : totale : 130 mg/l
directe : 34 mg/l
indirecte : 96 mg/l

L'état de l'enfant s'améliore très rapidement; il sort du service le 18 Mai, en parfait état, avec une numération des globules rouges normale.

Un taux de G_6PD est pratiqué ; il est nul.

L'enquête familiale montre que la mère et le

grand-père maternel tolèrent mal les fèves. Ils sont d'origine corse, de Castagnica.

Des dosages de G_6PD ont été pratiqués chez :

Frère Georges	0,2
Soeur Béatrice	5,5
Mère Marie	2,4
Grand'mère maternelle.	5,8

en U I g / Hb.

TABLEAU RECAPITULATIF

N° observation	Date de l'accident	Sexe	Age	ETIOLOGIE Fèves crues, cuites Quantité	Antécédents de favisme	Gravité de l'accident 1: NFS 1: H^t	Dosage de la G_6PD	Région et origine
1	1956	M	12 ans	Fèves crues	Teint jaune les années précédentes en mangeant des fèves.	900.000 GR	Non fait	Père et mère d'origine corse
2	1955	M	4 ans	Fèves crues en grande quantité	?	960.000 GR	Non fait	Père et mère d'origine corse
3	1957	M	3 ans 8mois	3 ou 4 fèves crues	Avait mangé des fèves avant sans incident	2.148.000 GR	0,7 pour 100 ml de GR (N : 5,6)	Père et mère d'origine corse
4	1958	M	3 ans	? Présentait une grippe	?	2.600.000 GR	5 U/min/gr d'Hb (N : 9 U)	Père et mère corses
5	1961	M	4 ans 4mois	Fèves crues + soupe de fèves	?	1.500.000 GR	Non fait	Corse

6	1961	M	3 ans	Fèves crues	?	1.700.000 GR	Non fait	Corse
7	1963 1er épisode 1966 2me épisode	M	3 ans 6 ans	Fèves crues, 2 ou 3 Plusieurs fèves crues	Avait mangé des fèves avant et présentait alors un teint jaune	2.360.000 GR 2.000.000 GR	0 Unité	Corse d'origine depuis des générations. Taux de G_6PD diminué chez la mère.
8	1964	M	3 ans 6mois	3 ou 4 fèves crues	Avait mangé des fèves avant sans incident	1.800.000 GR	Non fait	Calabre Mère, Grand-père et Frère maternels intolérants aux fèves.
9	1965 1er épis. 1966 2me épis.	M	5 ans 6 ans	Quelques fèves crues Quelques fèves crues		2.640.000 GR 3.000.000 GR	1,5 U/min/gr d'Hb (N : 9)	Sarde
10	1965	F	6mois	Purée de fèves cuites	N'a pas mangé de fèves avant	2.150.000 GR	4 U/min/gr d'Hb	Père toulousain Mère corse depuis des générations Taux G_6PD diminué chez la mère: 5 U.

11	1966	M	5 ½ ans	Fèves crues + fèves cuites dans la soupe	Avait mangé des fèves crues un an avant sans incident	1.600.000 GR	1,6 unités Int. /10^{11} GR (Normal entre 12 et 24 Un.Int. /10^{11} GR)	Mère sarde Père italien
12	1966	M	6 ans 4 mois	Fèves crues en très petites quantités	?	2.000.000 GR	6 U./min/gr/Hb (N : 9)	Père et mère sardes
13	1966	M	4 ans	2 ou 3 fèves crues	?	1.200.000 GR	3 U./min/gr/Hb (N : 9)	Mère sarde Père corse
14	1967	M	3 ans 6 mois	Fèves crues	N'avait jamais mangé de fèves avant	1.770.000 GR	80 U pour 10^9 hématies (N sup. à 300)	Père et mère corses
15	1967	M	5 ans	Fèves crues	N'avait jamais mangé de fèves avant	3.100.000 GR	185 Unités (N sup. à 300)	Mère sarde Père bordelais
16	1967	M	2 ans 7 mois	Fèves crues	N'avait jamais mangé de fèves avant	1.000.000 GR	0 Unité	Père et mère sardes. Père : 330 U Mère : 460 U (Taux de G_6PD normaux)
17	1967	M	71ans	12 fèves crues environ	N'avait jamais mangé de fèves avant	2.100.000 GR (H^t 18 %)	0 Unité	Corse

18	1967	M	3 ans	Fèves crues	?	2.700.000 GR	?	Mère et père sardes
19	1968	M	2 ans 8 mois	Fèves crues + fèves cuites dans la soupe	?	1.600.000 GR (Ht : 18 %)	0 unité	Père et mère corses Taux de G_6PD diminué chez la mère, la grand-mère maternelle, la soeur et le frère.

II/ - ETUDE CLINIQUE DU FAVISME

Nous prendrons comme type de description la forme d'intensité moyenne.

Le début est toujours brusque, sans prodromes, dans un délai qui varie de quelques heures à quarante-huit heures.

Il s'agit en général d'un enfant, très souvent d'un garçon ; le malade accuse brusquement des douleurs abdominales et lombaires, des frissons, des vomissements et de la diarrhée parfois. Le tout est accompagné d'une atteinte importante de l'état général, avec pâleur, asthénie, sensation de malaise, tendance syncopale, fièvre et parfois même état de choc (comme dans notre observation N° 7, au cours de la deuxième crise hémolytique).

Très rapidement, vont apparaître les trois signes caractéristiques de l'hémolyse aiguë : l'hémoglobinurie, la pâleur, puis l'ictère.

L'hémoglobinurie est massive, les urines sont rouge foncé ou couleur porto, parfois brun chocolat; cette hémoglobinurie est très passagère et peut parfois passer inaperçue. Elle s'accompagne d'un certain degré d'oligurie.

La pâleur est toujours importante.

L'ictère, par contre, est léger ; il passe souvent inaperçu ; il s'agit plus souvent d'un subictère des muqueuses et des conjonctives.

A l'examen clinique, on note une tachycardie, parfois des souffles anémiques ; le foie est normal ; la rate est hypertrophiée, mais de façon inconstante. Ces différents signes cliniques incitent à pratiquer un certain nombre d'examens de laboratoire.

III/- SIGNES BIOLOGIQUES

1- Signes urinaires.

- Les urines sont rouges, car il y a une hémoglobinurie massive.

- La réaction de Mayer est positive.

- Au microscope, on ne trouve pas d'hématies, et si on examine les urines spectroscopiquement on décèle la présence d'hémoglobine.

- Puis, à l'hémoglobinurie succède une urobilinurie, une albuminurie (jusqu'à 4 g/l), une cylindrurie : cylindres granuleux et hyalins.

- La présence de bilirubine peut être notée dans certains cas.

- Enfin, la diurèse est diminuée et on a pu voir de véritables anuries dans les formes graves.

2- Signes hématologiques.

L'anémie brutale et intense domine tout le tableau du favisme. Elle varie entre 1.500.000 et 2.500.000 globules rouges par mm3 ; mais on peut voir des taux d'hématies inférieurs à 1.000.000 par mm3 ; cela a été constaté dans nos observations 1 et 2.

Le taux d'hémoglobine diminue parallèlement au taux des hématies, mais il est parfois difficile à

apprécier pendant la phase d'hémoglobinémie.

L'anémie s'accompagne d'anisocytose, de poïkilocytose et de polychromatophilie.

On retrouve des formes jeunes (érythroblastes) et une augmentation des réticulocytes.

La résistance osmotique des globules rouges est en général normale.

Le taux des leucocytes subit une importante augmentation : 20.000 à 50.000 globules blancs, avec polynucléose neutrophile, ce qui ne traduit pas un processus infectieux, mais simplement l'effort de régénération de la moelle.

Le taux des plaquettes est normal.

La moelle osseuse montre une augmentation de la lignée érythroblastique avec hyperplasie de la série granulocytaire.

3- Signes biochimiques.

Bilirubinémie : Le taux de bilirubinémie est augmenté et porte sur la bilirubine indirecte, mais il n'est pas rare aussi de noter une légère augmentation de la bilirubine directe.

Le taux n'est jamais très élevé et dépasse rarement 80 mg ; il revient à la normale en quelques jours.

Azotémie : L'azotémie est élevée de façon inconstante, entre 0,60 et 0,80 g/l ; mais on a pu signaler, dans les formes très graves, une azotémie très élevée.

Les épreuves hépatiques sont en général normales.

Le cholestérol est souvent abaissé.

La protidémie est normale et il ne semble pas y avoir de modification importante de l'électrophorèse ; on a pu noter des modifications transitoires et non caractéristiques, observées sur les alpha et les gamma-globulines.

La glycémie est légèrement augmentée transitoirement.

Les autres constantes biochimiques ne semblent pas subir de grosses modifications ; SANSONE a noté une diminution du calcium et du magnésium sériques et parfois une augmentation du sodium et du potassium.

Le test de Coombs a été retrouvé positif très fréquemment par MARCOLONGO, qui aurait même mis en évidence dans le favisme des anticorps anti-érythrocytaires ; mais ceci n'a pas été confirmé, et en particulier SANSONE a retrouvé chez ses malades un test de Coombs négatif ; aussi, sur ce point, ne peut-on donner de conclusions.

L'étude de l'hémoglobine, en particulier l'électrophorèse de l'hémoglobine, est normale.

L'étude de la crase sanguine est normale.

Diverses anomalies érythrocytaires ont été décrites :

- La présence de corps de Heinz au moment de la crise est retrouvée en grande quantité, mais ceci n'est pas spécifique et il suffit de laisser incuber quelques heures des globules rouges avec une solution d'acétylphénylhydrazine pour en provoquer la formation.

- Au moment de la crise, le taux de glutathion réduit est très abaissé ; entre les crises, il est soit normal, soit légèrement abaissé.

- De façon permanente, même en dehors des crises on a retrouvé un déficit important en glucose 6 phosphate déshydrogénase ; nous reviendrons sur les différentes méthodes de dépistage du déficit,

dans notre chapitre concernant l'étude de l'enzyme et de ses propriétés.

Enfin, l'électro-encéphalogramme pratiqué en pleine période hémolytique, en particulier par SANSONE, a montré d'importantes anomalies généralisées, représentées par des ondes lentes de grande amplitude. La régression est rapide.

IV /- ÉVOLUTION

L'évolution immédiate

Malgré l'extrême gravité du tableau initial, l'évolution est en général favorable ; la guérison se produit spontanément dans les formes légères et même dans les formes graves, mais la thérapeutique transfusionnelle accélère de façon considérable la guérison et métamorphose littéralement le malade en quelques heures.

Le chiffre de mortalité est très variable ; sur nos 19 observations, nous n'avons déploré aucun décès ; selon les statistiques, il varie entre 0 %, 17 % selon BIDDAU, 2 % selon BALSAMO. Ces différences tiennent au recrutement très variable des malades et à la rapidité du traitement.

Les décès semblent dus à l'importance de l'anoxie d'une part et, d'autre part, à la possibilité de survenue d'une anurie, bien que ceci soit très rare.

L'évolution ultérieure

est très variable, en particulier en ce qui concerne la sensibilité aux fèves. Pour beaucoup de sujets, les accidents hémolytiques graves apparaissent à la première ingestion ; mais, comme nous avons pu le constater, certains enfants avaient déjà mangé des fèves auparavant sans présenter d'accident ou alors en n'ayant que des incidents mineurs.

Après la première hémolyse, la plupart des

sujets ne consomment plus de fèves ; mais on a pu constater, chez ceux qui continuent à en manger, soit des incidents mineurs, soit aucun trouble, soit à nouveau une deuxième crise hémolytique comme dans nos observations 7 et 9. En général, la sensibilité aux fèves s'atténue avec l'âge.

On peut signaler deux faits intéressants :

- d'une part, la prédisposition aux accidents hémolytiques en dehors du favisme, chez les sujets enzymopéniques, comme par exemple dans notre observation N° 3 où, quelques années après un favisme, l'enfant a fait une deuxième poussée d'hémolyse d'origine indéterminée, probablement virale ;

- d'autre part, il semble exister, dans les jours qui suivent l'hémolyse, une période d'insensibilité aux fèves ; en effet, certains auteurs ont fait absorber des fèves à des enfants convalescents d'un favisme et ont constaté l'absence de toute réaction.

V/- FORMES CLINIQUES.

Les formes abortives

Elles sont très répandues et constituent souvent un signal d'alarme qui devrait amener le sujet à ne plus manger de fèves, car dans l'avenir le sujet peut très bien faire un accès d'hémolyse sévère.

Quelques heures après l'inhalation du pollen ou l'ingestion de fèves, le malade est pris de céphalées, de vertiges, de nausées ; il se plaint de douleurs abdominales ou lombaires ; il émet des urines foncées et, en vingt-quatre ou quarante-huit heures, tout rentre dans l'ordre. Parfois, on ne constate qu'une simple pâleur, un léger subictère fugace et une asthénie. Dans nos différentes observations, nous avons retrouvé, dans les antécédents de certains enfants présentant un favisme, ou chez certains membres de leur entourage, des formes abortives avant l'accès d'hémolyse.

Les formes hémolytiques suraiguës ou formes graves

Ce sont ces formes qui sont susceptibles d'entraîner la mort. Les signes de début sont intenses, sous forme de troubles digestifs graves avec vomissements incoercibles, diarrhée profuse, douleurs abdominales et lombaires. Les signes généraux sont souvent dramatiques : le pouls est filant ; la température est élevée, autour de 40° ; la pâleur est considérable ; et surtout, il apparaît des signes neuro-

logiques (comme dans nos observations N° 1, 2, 4 et 16), à type de coma, ou de délire avec agitation, de convulsions, et à l'examen neurologique il n'est pas rare de retrouver un signe de Babinski bilatéral. L'anémie est importante, au-dessous d'un million de globules rouges ; l'oligurie confine à l'anurie ; l'azotémie est élevée.

Lorsque la mort survient, elle est due le plus souvent à une tubulo-néphrite due à l'hémolyse, avec anurie et coma hyperazotémique.

VI/- DIAGNOSTIC

Le diagnostic positif

Il se ramène à celui d'une anémie hémolytique aiguë ; il n'est pas rare que certaines confusions soient faites, en particulier avec une glomérulonéphrite hématurique (comme dans notre observation N° 16), une hépatite, une gastro-entérite, un syndrome abdominal chirurgical ou même une méningo-encéphalite ; mais très rapidement, l'examen clinique et biologique complet permet de redresser l'erreur ou de l'éviter.

Une fois que le diagnostic d'hémolyse aiguë est porté, il faut en trouver la cause ; il est facile de penser au favisme au printemps, dans les pays d'endémie, et seul un interrogatoire soigneux permettra de retrouver l'ingestion de fèves, sans oublier la possibilité d'accidents par inhalation de pollen ou consommation de fèves sèches ou de farine de fèves.

Le diagnostic différentiel

Il est en général facile d'éliminer les autres causes d'anémie hémolytique aiguë, que ce soient les hémoglobinoses (thalassémie, drépanocytose), la maladie de Minkowski-Chauffard, ou les autres anémies hémolytiques acquises, infectieuses, toxiques, paroxystiques de posture, maladie de Marchiafava-Micheli; on les éliminera facilement grâce à l'interrogatoire qui retrouve l'ingestion de fèves.

VII/- TRAITEMENT

Nous n'insisterons pas sur le traitement, qui est très simple.

= Dans les formes abortives, on s'abstiendra en général de toute thérapeutique importante.

= Dans les cas moyens, dès que la déglobulisation devient notable, en dessous de 2.500.000, il convient de recourir à la transfusion de sang, unique et abondante ; elle améliore très rapidement le malade ; l'emploi d'hématies déplasmatisées est préférable au sang total.

La transfusion n'est pas indispensable, mais on aurait tort de s'en passer, car il n'est pas souhaitable, étant donné l'atteinte de l'état général, les signes neurologiques, les perturbations électro-encéphalographiques, de maintenir les tissus, et en particulier le système nerveux, en état d'anoxie.

La corticothérapie n'est pas indispensable ; nous l'avons employée dans pratiquement toutes nos observations ; en effet, elle permet de lutter contre l'état de choc lorsqu'il existe, l'asthénie, et favorise l'érythropoïèse.

Quant aux thérapeutiques adjuvantes à base de fer, de vitamines, d'extraits hépatiques, elles seront utiles dans les jours qui suivent l'hémolyse, pour faciliter la régénération globulaire.

= Dans les formes graves, il sera souvent utile de recourir aux perfusions, pour réhydrater et amener

une diurèse suffisante, aux tonicardiaques, aux antibiotiques pour lutter contre une infection surajoutée, aux diurétiques pour combattre l'oligurie ; enfin, dans les formes gravissimes avec atteinte rénale, on a pu être amené à pratiquer une exsanguino-transfusion ou un rein artificiel ; mais ceci est une éventualité exceptionnelle.

= La prophylaxie est importante ; il faut interdire, évidemment, au sujet sensible l'ingestion de fèves sous quelque forme que ce soit, mais aussi lui déconseiller l'approche de champs de fèves, et lui remettre la liste des médicaments susceptibles d'entraîner une hémolyse.

ETIOLOGIE

L'étiologie du favisme est évidemment due à la fève, mais il y a plusieurs façons de contracter un favisme.

I - INGESTION - INHALATION - ALLAITEMENT

1- Favisme par ingestion de fèves fraîches ou sèches, crues ou cuites.

C'est de beaucoup le plus fréquent ; le maximum des accidents s'observe après ingestion de fèves fraîches et crues ; les accidents provoqués par les fèves fraîches cuites sont plus rares et moins graves, et ils ne se produisent qu'après absorption d'une quantité importante de fèves cuites, alors qu'une très faible quantité de fèves fraîches crues (1 ou 2) suffit à déclencher une crise d'hémolyse grave.

Plus rarement, on a pu constater des cas de favisme après absorption de fèves sèches cuites ou de farine de fèves, comme en France pendant la guerre, par exemple, où de la farine de fèves était distribuée par les services de ravitaillement.

2- Favisme par ingestion de lait.

Quelques rares cas de favisme dans la littérature mondiale ont été décrits après absorption de lait chez des nourrissons au sein dont la nourrice avait mangé des fèves, ou chez des adultes buvant

du lait de chèvre qui avait reçu des fèves dans son alimentation.

3- Favisme par inhalation.

Il est plus rare. On a pu constater des accidents moins graves en général par l'inhalation de pollen de fleurs de fèves, mais aussi par l'inhalation de l'odeur même des fèves fraîches, chez des sujets ayant séjourné à proximité de graines de fèves, sans en avoir consommé.

II- ÉTUDE BOTANIQUE ET CHIMIQUE DE LA FÈVE.

A- Étude botanique.

La fève est une plante herbacée de la famille des légumineuses papilionacées. Cette plante serait cultivée depuis les temps préhistoriques ; elle jouait un grand rôle alimentaire dans l'antiquité ; dans certaines cités grecques, elle servait même de jetons de vote pour l'élection des magistrats.

Elle est originaire de la Perse, des bords de la Caspienne et d'Ethiopie.

Elle est principalement cultivée dans le bassin méditerranéen occidental et oriental ; on en trouve dans pratiquement tous les jardins méridionaux, ce qui explique la fréquence du favisme dans ces régions.

On en distingue deux espèces :

1)- Fève des marais ou vicia faba major :

Elle pousse en Syrie, sur les bords de la mer Caspienne, en Europe méridionale, en Afrique du Nord et en Egypte.

C'est une plante de 30 à 80 cm de hauteur, mais pouvant parfois atteindre 1 m.

Les feuilles sont sans vrilles et comprennent 2 à 6 folioles charnues très grandes.

Les fleurs, de couleur blanche ou violette avec une tache noire sur chaque aile, sont groupées en grappes et fournissent des gousses sessiles courtes, noires à maturité, qui contiennent de 2 à 10 graines.

Les graines sont volumineuses (longues de 2 à 3 cm), allongées, aplaties, avec un hile noir.

Cultivée en France, on la trouve en Vendée marécageuse et dans le Médoc.

2)- La fève des champs ou vicia faba minor ou févette ou féverolle.

Elle est cultivée en Picardie, en Lorraine, en Bourgogne, en Corse, en Provence ; elle a une forme analogue à la précédente, mais ses dimensions sont plus petites.

Les fèves peuvent être consommées à l'état vert, cuites ou crues, soit à l'état sec en bouillies, soit encore sous forme de farine de gruau.

On les sème en Novembre dans le midi et fin Février dans les régions plus froides ; on les récolte d'Avril à Juillet.

B- Étude chimique de la fève.

Peu d'études ont été faites sur ce chapitre ; toutefois, certains auteurs italiens ont essayé de rechercher le principe toxique de la fève, mais ne sont pas parvenus à des conclusions satisfaisantes.

Les fèves contiennent des substances protéiques, des glucosides et des lipides.

1)- Les substances protéiques :

Elles varient dans les graines mêmes entre 17,7 et 31,5 %. Elles comprennent des protides non identifiés, des globulines (légumine, viciline), des

albumines (léguméline), des protéases, des peptones et des nucléines.

Parmi les substances protéiques des fèves, les seules qui possèdent un faible pouvoir agglutinant envers les hématies humaines et les hématies de cheval, sont les globulines ; mais elles sont en très faibles quantités dans la fève.

2)- Les glucosides :

En 1921, ROTHIN isola à partir des haricots un glucoside cyanogénétique qu'il tint pour responsable de l'intoxication par les haricots, chez certaines personnes.

a)- La vicine : Elle a été isolée par RITHAUSEN en 1907 ; sa formule brute est $C_8H_{16}O_3N_6$; elle a été injectée à des animaux (rats, chiens), même à des doses élevées, sans que se manifestent des signes de toxicité ; toutefois, pour certains (FLOSSNER), l'administration de vicine à des animaux de laboratoire déterminerait un abaissement de la pression sanguine et ferait diminuer le tonus de la musculature lisse de l'intestin et de l'utérus chez les chiens et les lapins, et du myocarde de la grenouille.

b)- La convicine : Elle a été aussi isolée par RITHAUSEN ; sa formule est $C_{11}H_{15}O_7N_3$.

3)- Les lipides :

Certains auraient des propriétés agglutinantes hémolysantes et antigéniques, mais peu d'études ont été faites actuellement à propos des lipides contenus dans la fève. On a pu, toutefois, isoler des fèves de la cholestérine, de la lectithine, de la confavaline et de la phasine.

III- FACTEURS FAVORISANTS.

1- L'âge.

Le favisme peut toucher tous les âges, depuis le nourrisson tétant le lait de sa mère qui a mangé des fèves, jusqu'au vieillard.

En fait, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que c'est une maladie qui affecte le plus souvent l'enfant, l'enfant jeune aux alentours de 4 ans surtout ; c'est bien ce que nous retrouvons dans nos observations, avec comme extrêmes 6 mois et 12 ans, notre observation N° 17 touchant un homme de 71 ans étant un fait assez exceptionnel, mais décrit dans la littérature.

Les manifestations chez les adultes sont en général atténuées ; la sensibilité semble diminuer à partir de la puberté.

Il faut aussi tenir compte que de nombreux adultes connaissent leur prédisposition raciale ou ont déjà fait des accidents d'hémolyse dans l'enfance et s'abstiennent de manger des fèves.

2- Le sexe.

Toutes les statistiques démontrent une prédominance évidente du favisme chez les garçons ; les statistiques varient entre 84 % et 96 % ; pour notre expérience personnelle, sur 19 cas de favisme, nous avons pu observer 18 cas chez des garçons et un cas seulement chez une fille.

En fait, ces statistiques se rapportent à des enfants et non à des adultes. Un auteur espagnol, ALCOBE, a étudié le foyer de favisme de Minorque : sur 35 adolescents et adultes, il relève 14 hommes et 21 femmes ; cette statistique montre donc que la répartition selon le sexe n'est pas forcément la même chez l'adulte que chez l'enfant.

3- La saison.

C'est surtout au printemps, entre Avril et Juin sous nos climats, que se situe la saison de prédilection du favisme ; elle correspond au moment où l'on trouve des fèves fraîches. Bien entendu, dans l'hémisphère sud où l'on a relevé quelques rares cas, cette prédilection saisonnière se retrouve en Octobre-Novembre.

En fait, on peut observer des cas de favisme à n'importe quel moment de l'année, chez des sujets consommant des fèves sèches ou de la farine de fèves.

4- Le caractère familial et racial.

Nous y reviendrons à propos de notre étude géographique et génétique.

5- Problèmes étiologiques divers.
Les associations possibles du favisme avec d'autres maladies.

On a décrit des associations avec le daltonisme, l'hypohaptoglobinémie familiale, la méthémoglobinémie congénitale, l'hypocatalasémie et la neurofibromatose ; en fait, il semble s'agir de coïncidences fortuites. Toutefois, nous étudierons deux problèmes particuliers : d'une part, le favisme et le paludisme ; d'autre part, le favisme et la thalassémie.

a)- Le favisme et le paludisme :

Deux auteurs, ALLISON et MOTULSKY, ont été frappés par le fait qu'à peu près toutes les régions où sévit le favisme et où la fréquence de l'enzymopénie est élevée, sont impaludées par le plasmodium falciparum ; ils ont émis l'hypothèse selon laquelle le parasite se développerait mal dans l'hématie déficiente, ce qui assurerait un certain avantage sélectif et permettrait la persistance de l'enzymopénie. ALLISON aurait même démontré que la vie du plasmodium

falciparum est plus courte dans les hématies déficientes que dans les hématies normales ; en fait, ces travaux ont été contestés, et l'on a décrit des formes paludéennes graves chez des sujets enzymopéniques.

b)- Thalassémie et favisme :

De nombreux auteurs ont signalé la coexistence de la tare thalassémique et de la tare favique, dans les mêmes régions, mais aussi chez les mêmes sujets parfois. ORSINI, à Marseille, a eu l'occasion d'observer, chez un enfant de 5 ans d'origine sicilienne, l'association d'un favisme et d'une maladie de Cooley en 1958, l'apparition de cet accident favique fut désastreuse pour le malade qui devait mourir quelques semaines plus tard.

Nous-même, dans notre observation N° 6, nous avons retrouvé un frère du petit malade décédé d'une maladie de Cooley.

En fait, il semble s'agir de coïncidence, les deux tares sévissant dans les mêmes régions.

RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE DU FAVISME ET DE LA DÉFICIENCE EN G_6PD DANS LE MONDE

Le Bassin méditerranéen est le territoire d'élection du favisme ; les régions où il s'observe avec le maximum de fréquence sont la Sardaigne, la Sicile, l'Italie du Sud, Chypre et le Proche-Orient. Nous dresserons, à la fin de ce chapitre, une carte schématique du favisme dans le monde, selon SANSONE et collaborateurs.

L'étude de la répartition géographique de l'enzymopénie n'est pas tout à fait semblable à celle du favisme ; en effet, les sujets négroïdes présentant le déficit de type A ne sont pas sensibles aux fèves; seuls les sujets de type B (caucasoïdes et mongoloïdes) sont susceptibles de faire une anémie hémolytique aux fèves.

La fréquence générale de la tare est grande ; on estime actuellement à plus de 100 millions le nombre des sujets atteints dans le monde, répartis seulement dans certains pays ; le nombre des porteurs du gène pathologique est évidemment encore plus élevé, beaucoup de femmes hétérozygotes étant phénotypiquement considérées comme non déficientes.

I)- CHEZ LES CAUCASOÏDES.

1)- En France.

Il faut attendre 1943 pour recueillir les premières observations de favisme en France : à cette

époque-là, le ravitaillement étant difficile, il fut distribué dans la région parisienne de la farine de févettes. C'est alors que BRULÉ, PESTEL et DURGEAT publient les deux premières observations de favisme, dans "Les Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris" (19 Février 1943). Il s'agit de deux observations, le frère de 18 ans et la soeur de 15 ans présentant un tableau classique d'anémie hémolytique ; l'interrogatoire révèle qu'ils avaient mangé la veille un plat préparé avec de la farine de févettes. L'évolution fut bonne pour la soeur, mais fatale pour le garçon qui devait décéder dans un tableau de coma urémique, cinq jours plus tard.

Quelque temps après, un nouveau cas mortel est publié, en 1943, par DEROBERT et DUPONT, chez un adolescent de 19 ans.

En 1946, le premier cas provincial est décrit à Nancy, chez un jeune homme de 20 ans qui a mangé des fèves pour la première fois. Puis, de nombreux autres cas furent publiés à Bordeaux, Nice, Paris et surtout Marseille où déjà, en 1961, ORSINI et COIGNET publient 10 observations de favisme.

En Corse : La Corse ignorait le favisme jusqu'à une date récente ; en fait, le diagnostic n'en avait jamais été porté avec certitude auparavant.

Ce fut le Docteur BADETTI qui en observa les premiers cas, peu de temps après son installation en Corse. Le favisme n'est pas une rareté en Corse puisque, de 1955 à 1968, nous avons pu rassembler 19 cas de favisme, dont 11 cas chez des Corses authentiques ; nos observations concernent des formes graves ou moyennes hémolytiques, mais les formes abortives avec accidents mineurs sont extrêmement fréquentes et se retrouvent même souvent dans les antécédents d'un malade qui présente une forme hémolytique ou chez certains membres de son entourage. Ces formes abortives passent souvent inaperçues ; elles n'inquiètent pas les familles, et pourtant elles constituent un très bon signe d'avertissement.

2)- En Italie.

Elle représente un des pays les plus touchés par la maladie ; la fréquence de la déficience en G_6PD passe de 0,2 p. 100 dans le Nord de l'Italie, à des chiffres plus élevés en Emilie, Sicile et surtout en Sardaigne où elle atteint jusqu'à 34 %, d'après SANSONE.

On a pu constater des cas de favisme dans toute l'Italie, mais généralement ce sont des sujets d'origine sarde, sicilienne et calabraise ; on n'a, par exemple, d'après SANSONE, jamais noté de favisme chez des enfants autochtones de la côte Ligure.

Nous-même, dans nos 19 observations de favisme, nous retrouvons 8 Italiens, dont 7 Sardes et 1 Calabrais. En 1956, CROSBY estimait que, chaque année, le favisme entraînait 250 décès en Sardaigne ; ainsi, il mourait, dans cette île, en 1956, autant d'enfants de favisme que de leucose.

SINISCALCO a dressé une carte du déficit en G_6PD en Sardaigne, où en moyenne 12 % de la population présente la déficience en G_6PD. Nousreproduisons cette carte à la fin de ce chapitre.

3)- En Grèce.

Dès 1897, le favisme était connu en Grèce et CARVADIAS publiait, à cette date, un cas de favisme à Leucade. Depuis, de nombreuses publications ont été faites et les plus importantes sont celles de MAKKAS, ARGYROPOLIS, VARANGULIS et SOLON VERAS qui publiait, en 1961, 73 cas de favisme et montrait que le favisme, contrairement à ce que l'on pensait, existait en Macédoine. Les régions de la Grèce les plus touchées seraient Athènes, Le Pirée et l'Attique.

ZANNOS et MARISLA estiment la fréquence de la déficience à des chiffres variant entre 1 et 3 p. 100, avec une fréquence supérieure à 3 p. 100 pour Chypre (3,5 % chez les Cypriotes d'origine turque, 3,2 % chez les Cypriotes grecs).

A Athènes, sur 800 échantillons de sang examinés à la naissance, la déficience, d'après

FESSAS, est rencontrée dans 2,45 % des cas.

4)- En Espagne.

Presque toutes les observations recueillies en Espagne ont été publiées par PEDRO PONS et SURINYACH ; en 1951, ce dernier a décrit un foyer très important dans les Iles Baléares et notamment dans l'île de Minorque où l'on estime, dans la partie occidentale de l'île, que 2 % de la population est atteinte de favisme.

5)- Au Portugal.

C'est dans ce pays que le favisme fut décrit pour la première fois ; il y est pourtant relativement rare, et c'est au sud du Tage que l'on rencontre le plus souvent la maladie ; c'est aussi la région où les fèves sont le plus cultivées.

6)- En Turquie.

Le premier cas de favisme fut publié par TEKINER en 1946 ; depuis, de nombreux autres cas furent décrits. La déficience en G_6PD est présente à peu près partout ; elle est maximum chez les Eti turcs, estimée à 11,4 % ; chez les Kurdes, elle est beaucoup moins importante : 1,92 % ; enfin, chez les Turcs d'Izmir, elle est estimée à 0,94 %. Elle serait absente des communautés grecques, arméniennes et juives habitant la Turquie.

7)- En Bulgarie-Roumanie.

En 1951, ANDREIEF et collaborateurs publient les 12 premiers cas bulgares ; puis, en 1952, STANCU publie 28 cas observés à Bourgas, au bord de la Mer Noire, chez des paysans mangeant couramment des fèves. Actuellement, on sait que la déficience en G_6PD existe en Bulgarie-Roumanie, mais on ignore sa fréquence exacte ; on pense qu'elle est sans doute faible.

8)- En Israël.

En 1941, ROBINSON publie les six premiers

cas de favisme en Israël.

En 1943, GANEZZANI publie 10 cas observés à Tel-Aviv.

En 1949, BOFAIR publie 42 cas à l'Hôpital Hadassah de Tel-Aviv.

De nombreux autres cas furent publiés depuis, dont un en 1956 par CASPER et SHULMAN, sur un garçon âgé de six mois, né en Israël de parents yéménites. Cet enfant nourri au sein avait présenté un favisme trois jours après que sa mère ait mangé des fèves ; il devait décéder dans un tableau d'anurie avec hyperazotémie, et l'autopsie découvrait une nécrose corticale bilatérale des reins.

De nombreuses recherches sur la pathogénie et la biochimie du favisme furent effectuées en Israël par SZEINBERG et collaborateurs. Tous les cas de favisme décrits en Israël sont survenus chez des Arabes, des Juifs yéménites et des Juifs séphardiques, mais aucun cas n'a été rapporté dans les communautés juives européennes.

En effet, la déficience est très diversement répartie dans les populations juives.

Elle est rare chez les Juifs aschkenazims: 0,4 %.

Elle est fréquente chez les Juifs séphardims.

Elle atteint son maximum jusqu'à 58 % chez les Juifs kurdes ; c'est le taux le plus élevé connu dans le monde.

Enfin, chez les Arabes et les Druzes habitant en Israël, elle a été appréciée à 4,4 %.

Nous rapportons ci-après le tableau de la déficience en G_6PD dans différentes communautés d'Israël, d'après SHEBA et collaborateurs.

LIEU D'ORIGINE	POURCENTAGE DE MÂLES SENSIBLES
COMMUNAUTÉS JUIVES ou ASHKENAZI	
1)- Asie	
Kurdistan	58,2
Caucase	28
Bagdad	24,8
Iran	15,1
Kochin	10,3
Syrie et Liban	6,3
Yémen	5,3
Inde	2
2)- Afrique du Nord	
Maroc	0,5
Tunisie et Algérie	0,9
Lybie	0,9
Egypte	3,6
3)- Sephardim	
Turquie	1,9
Grèce, Bulgarie	0,1
Autres	2,2
Ashkenazim	0,4
AUTRES COMMUNAUTÉS	
Samaritains	
Kavaites	
Falasha	
Circassiens	
Arabes	4,4
Druzes	4,4

9)- Au Liban.

Le favisme existe au Liban. En 1954, une vingtaine de cas étaient communiqués devant la Société libano-française.

La fréquence du déficit en G_6PD varie avec les groupes ethniques ; elle est pratiquement absente chez les Druzes de la montagne ; elle atteint 6,18 % chez les Sunnites.

10)- En Irak.

Le favisme est fréquent en Irak ; il porte le nom d'"anémie printanière de Bagdad", décrite par LEDERER. Il n'y a pas de statistique ni d'étude faite sur le pourcentage de la défience dans ce pays.

11)- En Perse.

Un cas fut décrit chez un Juif persan de 74 ans, par SZEINBERG.

12)- En Arabie séoudite.

La déficience est présente chez 12,6 p. 100 des hommes, dans les provinces orientales. Dans certaines régions à forte endémie malarique, habitées par des musulmans shiites, elle atteindrait jusqu'à 65 %.

Les Bédouins semblent indemnes.

13)- Aux Indes.

L'enzymopénie existe chez les Parsis de la côte Ouest.

14)- En Afrique du Nord.

1- Algérie.

C'est en 1950 que BENHAMOU et GRIGUER observent à Alger le premier cas de favisme.

Entre 1952 et 1955, 35 observations de favisme sont rapportées par les auteurs nord-africains : 34 concernent des sujets d'origine européenne et 1 seul concerne un sujet israélite algérien.

En fait, contrairement à ce que l'on avait cru jusqu'à une date récente, le favisme en Afrique du Nord n'atteint pas que les sujets de race européenne, mais les sujets algériens authentiques sont aussi touchés. Ainsi, entre 1964 et 1966, à Alger, SUAUDEAU présente 16 cas d'anémie hémolytique avec déficit en G_6PD dont 11 cas de favisme concernant tous des sujets algériens ; l'auteur signale des cas de favisme retrouvés à Bône, Sétif, Alger, dans la vallée du Cheliff dans les Aurès. Le favisme existe donc en Algérie, mais on ne peut en connaître actuellement la fréquence exacte.

SUAUDEAU estime le taux moyen de la déficience aux environs de 2,78 %, pour l'ensemble de la population algérienne, avec des variations locales parfois importantes : 2 % pour Alger ville et l'Algérois, 3,45 % pour la Grande Kabylie, 1,35 % pour l'ensemble des autres départements algériens.

2- Tunisie.

GUEZ décrit le premier cas de favisme en 1950 ; en 1953, 19 cas sont rapportés, mais ils concernent des enfants d'origine sarde, en général. Il n'y a pas de statistique effectuée sur la déficience en G_6PD en Tunisie.

3- Maroc.

Le favisme ne semble pas y exister.

15)- En Europe septentrionale et occidentale.

En dehors du Bassin méditerranéen, le favisme est rare en Europe. Quelques cas ont été rapportés en Angleterre chez des sujets ayant généralement une ascendance méditerranéenne ; toutefois, en 1955, MAC CARTHY a publié le cas d'un garçon de 9 ans ayant fait un favisme authentique, et dont les parents et grands-parents étaient originaires des Iles britanniques depuis des générations. Le déficit en G_6PD est exceptionnel, et lorsqu'il existe il s'agit de formes graves se manifestant sous l'aspect d'anémie hémolytique chronique spontanée.

16)- En Amérique du Nord et en Amérique du Sud.

Pratiquement, tous les cas de favisme publiés concernent des sujets d'origine méditerranéenne, généralement italienne.

II)- CHEZ LES MONGOLOÏDES.

A)- En Chine.

Le favisme existe en Chine où la fève est largement cultivée, en particulier dans le Sud et dans le Szechwan.

LAUGER pense que la fève fut apportée en Chine vers la période Yuan (1260-1367). Déjà, en 1944, on observait deux cas de favisme ; en 1947, un autre cas, et en 1951, huit cas de favisme. On peut penser que le favisme n'est pas exceptionnel en Chine, méridionale surtout. La fréquence de la déficience est très variable :

Chinois Hakka	4,53 %
Chinois continentaux ...	1,57 %
Taïwan	0,33 %

B)- Au Japon.

Il n'y a pas de cas de favisme décrit au Japon, où la déficience semble rare.

C)- En Thaïlande.

La déficience en G_6PD est retrouvée à des taux très élevés, jusqu'à 36 %.

III)- CHEZ LES NÉGROÏDES.

La déficience en G_6PD est extrêmement répandue chez les Noirs ; c'est d'ailleurs chez les Noirs des Etats-Unis qu'elle fut étudiée pour la première fois. Comme nous le verrons dans le chapitre de génétique, l'enzymopénie chez les Noirs est modérée, de type A,

et chez eux le favisme n'existe pas.

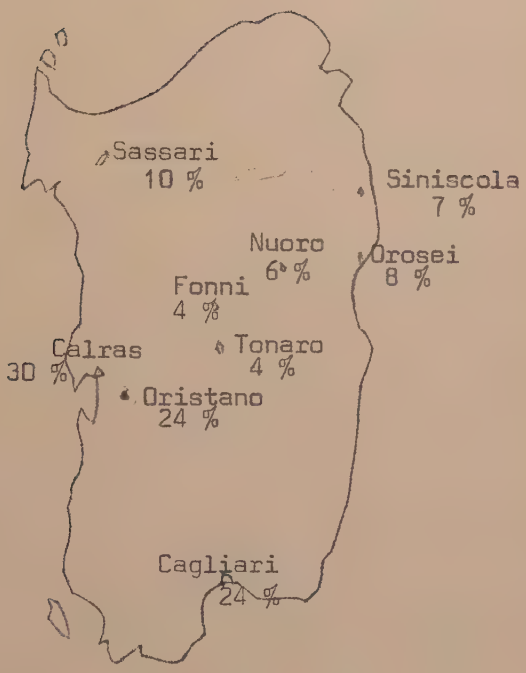
En Afrique, on compte 27 % d'enzymopéniques dans les tribus de l'Est africain, 24 % au Nigéria.

En Amérique, les chiffres varient avec le degré de métissage:de 20 % aux U.S.A., à 5 % aux Antilles et au Brésil.

En Océanie : 1,66 % en Nouvelle-Bretagne,
0,78 % en Nouvelle-Guinée.

IV)- CHEZ LES RACES PRIMITIVES.

La déficience semble absente ches les Australiens aborigènes.



CARTE DU POURCENTAGE DU DÉFICIT EN G_6PD
PARMI LES SARDES
D'APRÈS SINISCALCO

RÉPARTITION DU FAVISME DANS LE BASSIN MÉDITERRANÉEN

D'APRÈS SANSONE

GÉNÉTIQUE

Les enquêtes génétiques ont permis d'établir, depuis les travaux de CHILDS en 1958, que le déficit en G_6PD se transmet comme un caractère lié au sexe, c'est-à-dire au chromosome X et à dominance intermédiaire.

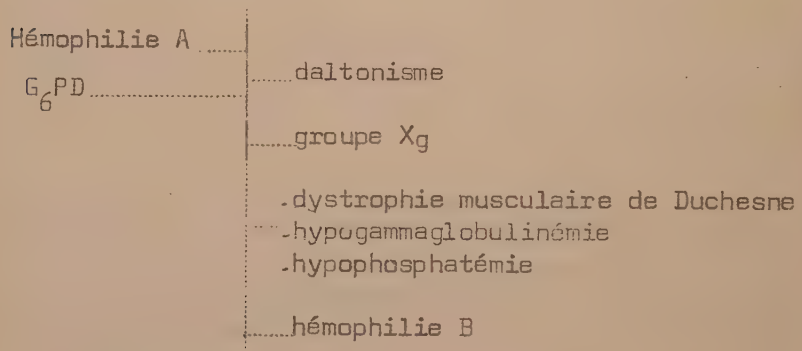
En 1958, CHILDS fait, à l'aide du test de stabilité du glutathion réduit, une étude de la répartition de la tare dans la population noire des Etats-Unis. Il constate que les sujets du sexe masculin sont, soit normaux, soit identiquement déficitaires, alors que les sujets de sexe féminin sont, soit normaux, soit déficitaires, mais que ce déficit est d'importance variable, très souvent intermédiaire. Ceci ne pouvait se comprendre qu'en admettant que le déficit en G_6PD est transmis par une hérédité liée au sexe, avec dominance incomplète du chromosome porteur du gène mutant, soit X, sur le chromosome normal, soit x. L'homme porteur de la tare est donc XY hémizygote ; le déficit s'exprime complètement chez lui et il est hypersensible.

La femme porteuse de la tare peut être, soit homozygote XX : le déficit s'exprime complètement et la femme est alors hypersensible ; soit hétérozygote Xx : le déficit est atténué par le gène normal d'une façon plus ou moins importante, et le taux de G_6PD est soit intermédiaire, soit normal.

D'autres arguments plaident en faveur de la transmission liée au sexe : l'observation dans certaines familles du daltonisme, tare liée au chromo-

some sexuel X , et du déficit en G_6PD, a montré la ségrégation identique des deux tares. Le groupe sanguin X_{ga} , seul groupe connu pour être lié au sexe, a une transmission identique à celle du déficit en G_6PD.

Actuellement, on peut dresser le schéma suivant de la carte partielle du chromosome X ; le gène responsable est donc situé sur le chromosome X, son locus paraît unique, il est sur le bras court du chromosome X, proche de ceux du daltonisme et du groupe sanguin X_g.



Carte partielle du chromosome X chez l'homme

Pour expliquer le problème de la dominance intermédiaire et du taux variable de G_6PD observés d'un cas à l'autre chez les femmes, BEUTLER et collaborateurs exploitent la théorie de LYON ; en effet, on ne comprenait pas comment expliquer le taux intermédiaire de G_6PD chez les femmes hétérozygotes qui n'ont qu'un seul X sain, taux différent de celui des hommes sains porteurs du même X ; de même, on ne comprenait pas pourquoi le taux d'enzyme de la femme normale qui a 2 X n'était pas le double de celui de l'homme.

Selon la conception de LYON, la femme est en fait une mosaïque XX composée de deux populations cellulaires, l'une ayant un X actif d'origine paternelle (l'autre X étant réduit à l'état de corpuscule

de Bau), alors que l'autre a un X actif d'origine maternelle. Ainsi, les femmes hétérozygotes ont deux populations d'hématies, l'une normale, l'autre déficiente en G_6PD, et les taux trouvés dans le sang ne sont que la valeur moyenne des taux de ces deux populations. Pour démontrer l'existence de ces deux populations, BEUTLER et collaborateurs étudient les courbes de dissociation du glutathion réduit en utilisant trois échantillons différents :

- des globules rouges normaux,
- des globules rouges enzymopéniques,
- un mélange des deux.

Puis, ils étudient les courbes de dissociation du glutathion réduit avec des globules rouges de femmes hétérozygotes ; ils obtiennent des courbes identiques, ce qui serait en faveur de cette théorie.

En 1962, BEUTLER annonce qu'il a, en effet, pu isoler dans le sang des hétérozygotes deux variétés d'hématies répondant à cette théorie.

En 1963, DAVIDSON fait les mêmes constatations au niveau des cellules cutanées, chez deux femmes hétérozygotes.

En 1964, DREYFUS confirme l'hypothèse de la double population, en mesurant l'activité de G_6PD par l'étude de la réduction de la méthémoglobine. Les globules rouges normaux sont capables d'effectuer cette réduction ; les globules rouges totalement déficitaires fournissent un spectre de méthémoglobine ; les globules rouges des hétérozygotes fournissent un spectre de type intermédiaire.

Chez les femmes hétérozygotes et dont le taux d'enzyme est diminué de plus de 50 %, on trouve deux types d'hématies : les unes renfermant l'oxyhémoglobine, donc G_6PD normaux ; les autres, de la méthémoglobine, donc G_6PD totalement déficients ; il n'y a pas de forme intermédiaire.

Un autre argument en faveur de la théorie de

LYON est la constatation de taux normaux et non augmentés de G_6PD chez les sujets non enzymopéniques de caryotype XX, XXX, XXXX, XO et XXY, ce qui cadre bien avec la conception actuelle que, chez ces sujets, un seul X est actif, l'autre X étant inactivé au hasard dans les cellules de l'embryon féminin. Mais à quel stade du développement embryonnaire cette inactivation a-t-elle lieu ? Est-elle totale ou seulement partielle ? Autant de questions auxquelles il n'est pas actuellement possible de répondre.

Cependant, actuellement, on tend à réfuter la théorie de LYON ; en effet, on a pu objecter que la théorie de la mosaïque implique un taux de G_6PD qui soit la moyenne, chez les hétérozygotes, de ceux des homozygotes et des sujets sains. Or, les dosages faits dans la réalité donnent des taux très variables d'un sujet à l'autre, allant de chiffres normaux chez certaines femmes à des chiffres quasi nuls chez certaines autres, ce qui conduirait à admettre une mosaïque très inégale.

D'autre part, en 1962, par l'utilisation de globules rouges marqués, BREWER aboutit à des résultats opposée à ceux de BEUTLER : pour lui, chez les hétérozygotes, tous les globules rouges sont atteints. GORMAN arrive, en 1963, à la même conclusion en ce qui concerne le gène Xg proche du gène G_6PD ; ces constatations démentent la théorie de LYON, si bien que BOWMAN conclut que la disparité des résultats chez la femme est due, en fait, à l'association au gène du chromosome X, d'un gène autosomique ; mais si la théorie de LYON est inexacte dans ce cas, on ne peut expliquer pourquoi, chez la femme hétérozygote, on obtient en culture deux types de clones cellulaires, les uns à activité enzymatique normale, les autres déficients. Actuellement, la question est loin d'être résolue.

PORTER et BOYER, grâce aux techniques modernes électrophorétiques, ont pu démontrer qu'il existait deux types de G_6PD :

- un type à mobilité électrophorétique rapi-

de nommé A,

- un type à mobilité électrophorétique lente nommé B.

La déficience peut affecter ces deux types de G_6PD et l'on rencontre donc 5 phénotypes :

A+ Sujet normal pourvu de l'enzyme du type A.

A- Sujet enzymopénique portant une faible quantité d'enzyme A.

B+ Sujet normal pourvu de l'enzyme du type B

B- Sujet enzymopénique porteur d'une très faible quantité d'enzyme B.

A+ B+ Sujets uniquement de sexe féminin, porteurs à la fois d'enzymes du type A et du type B.

Le type A est propre aux négroïdes qui présentent aussi le type B ; ainsi, chez les femmes noires, on peut voir des sujets de type AB portant les deux enzymes.

Le type B paraît être le seul rencontré dans les populations causasoïdes et mongoloïdes.

Les sujets enzymopéniques de type A- ont toujours une quantité d'enzyme résiduelle plus élevée que ceux du type B- , dits déficients profonds.

Ceci permet d'expliquer pourquoi, d'une part les accidents observés chez les Méditerranéens et les Blancs, d'une manière générale, sont beaucoup plus graves que ceux observés chez les Noirs, et pourquoi, d'autre part, les grandes crises hémolytiques du favisme observées chez les Blancs ne se voient pratiquement pas chez les Noirs.

Cette différence enzymatique entre les Noirs et les Blancs n'est pas propre au globule rouge ; elle s'observe pour les leucocytes et la plupart des cellules des autres tissus, et en particulier, comme l'ont montré LAMY et collaborateurs, sur les cellules de la muqueuse duodénale.

Depuis que l'on connaît ces deux types de G_6PD, PORTER et collaborateurs ont postulé deux théories :

La première théorie suppose l'existence de deux couples de gènes allèles : l'un autosomal, représenté par les deux facteurs de structure A et B responsables de la forme de la molécule de G_6PD ; l'autre lié au sexe et correspondant à un facteur conditionnel réglant la quantité d'enzyme synthétisée. Le gène lié au sexe permettrait la synthèse normale de la G_6PD par le gène de structure. Lors de la mutation, cette synthèse serait bloquée et il y aurait une déficience ; mais cette théorie ne permet pas d'expliquer que les phénotypes A B soient uniquement rencontrés chez les femmes ; aussi, actuellement, cette théorie est abandonnée et PORTER et collaborateurs ont émis une deuxième hypothèse, proche de la conception de JACOB et MONOD.

Les deux couples de gènes cités ci-dessus seraient, en fait, portés par le chromosome X et étroitement liés ; il y aurait :

. un premier locus de structure portant A et B et responsable de la forme de la molécule synthétisée ;

. un deuxième locus régulateur, proche du précédent, qui contrôlerait la quantité d'enzyme synthétisée ; c'est la mutation de ce gène régulateur, freinant anormalement la fabrication de l'enzyme, qui serait responsable de la déficience A- ou B-, selon que le sujet porte le locus de structure A ou B.

C'est cette dernière hypothèse qui serait actuellement admise, mais l'étude génétique se poursuit ; il persiste des points obscurs et la question est loin d'être résolue.

Pourcentage des femmes hétérozygotes et homozygotes

Selon la loi génétique de HARDY et WEINBERG, la répartition dans la population féminine d'une tare liée au sexe est la suivante (si on représente par P et Q les pourcentages des tarés et des sains dans la population masculine) :

Homozygotes P^2

Hétérozygotes $2\ PQ$

Sains Q^2

Cette loi est vérifiée dans le déficit en G6PD:

- Chez les Noirs américains, 14 % des hommes sont atteints.

- Chez les femmes homozygotes, on doit avoir $(14\ \%)^2$ ---> 2 % , ce qui correspond au chiffre observé.

- Chez les femmes hétérozygotes, on doit avoir $2\ (\ 14\ \% \times 86\ \%)$ ---> 24 %. Ce chiffre n'a malheureusement pu être vérifié, car on ne peut pas actuellement déceler toutes les femmes hétérozygotes.

ETUDE PHYSIO-PATHOLOGIQUE

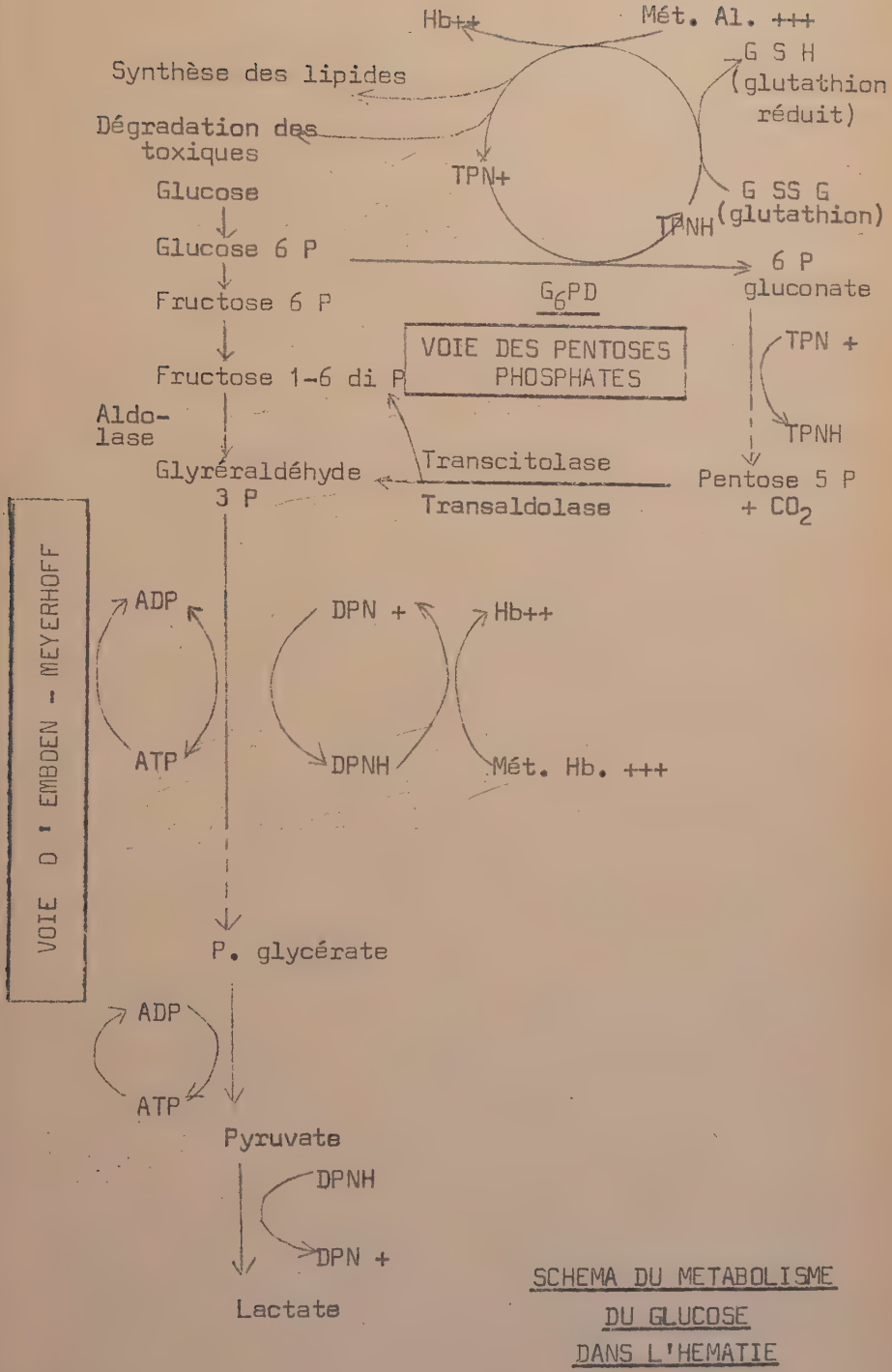
I - RAPPEL DU METABOLISME DU GLUCOSE DANS LE GLOBULE ROUGE.

Le globule rouge est une cellule très spécialisée qui a de faibles besoins énergétiques. La disparition du noyau et des inclusions cytoplasmiques rend l'hématie particulièrement sensible à tout déficit enzymatique héréditaire.

Les seuls processus endergoniques du globule rouge sont le maintien de sa forme discoïdale, les phénomènes de perméabilité et d'échanges actifs de la membrane, enfin la protection de la forme respiratoire de l'hémoglobine.

Ces besoins sont couverts à 90 % en anaérobiose par les enzymes classiques de la voie d'Embden-Meyerhoff ; sans entrer dans les détails, nous rappelons que cette voie aboutit à la transformation de la molécule de glucose (C_6) en deux molécules de triose phosphate (C_3) au cours d'une série d'étapes. Chaque étape est contrôlée par une enzyme correspondante et libère une grande quantité d'énergie. Au terme ultime de cette chaîne, on aboutit, après diphosphorylation, à l'acide pyruvique qui sera soit catabolisé en H_2O et CO_2 dans le cycle de Krebs, soit anabolisé dans le cycle de la synthèse des lipides.

Les autres besoins sont couverts à 10 % par la voie des pentoses de Horrecker-Dickens. Cette voie, bien que quantitativement secondaire pour les sucres, offre un intérêt capital, car c'est elle qui fournit



SCHEMA DU METABOLISME DU GLUCOSE DANS L'HEMATIE

l'énergie nécessaire au cycle du glutathion, à la réduction de la méthémoglobine, à la synthèse des lipides de l'hématie et à la dégradation des toxiques.

La voie des pentoses aboutit à la formation de sucres en C_5 : pentose phosphates qui rejoignent la voie d'Embden-Meyerhoff, soit en se dégradant en triose phosphate, soit en s'anabolisant en fructose 1-6-diphosphate.

On trouvera ci-avant un schéma simplifié, récapitulatif du métabolisme du glucose dans l'hématie.

Cycle du glutathion

Le glutathion est un tripeptide constitué par du glycocolle, de l'acide glutamique et de la cystéine. Le glutathion, par les groupements SH de la cystéine, est un agent réducteur important et un des biocatalyseurs essentiels de l'hématie. Quand il cède son hydrogène, il se transforme en glutathion oxydé, constitué par la combinaison de 2 molécules de glutathion s'unissant par l'intermédiaire de leurs atomes de soufre après élimination des atomes d'hydrogène selon la réaction suivante :

$$2\ G\ SH \rightleftharpoons GS - SG + 2H -$$

Inversement, une fixation d'hydrogène sur le glutathion oxydé entraîne la rupture de la liaison S-S, la réapparition de 2 molécules SH et la formation de 2 molécules de glutathion réduit.

Dans la voie d'Horrecker-Dickens, la G6PD transforme le glucose 6 phosphate en 6 phosphogluconolactone. Cette réaction fournit, d'une part une grande quantité d'énergie, mais d'autre part elle permet à la G6PD de capter deux atomes d'H sur le glucose et de les céder au TPN^+ oxydé qui devient alors TPNH réduit porteur de deux H^+ actifs. Le TPNH constitue le cofacteur de la glutathion réduc-

tase et il va céder ses 2 H^+ actifs au glutathion oxydé (ou GSSG) qui est ainsi transformé en glutathion réduit ou GSH.

On peut schématiser ainsi :

$$G_6P + TPN \xrightarrow[G_6PD]{} 6\,PG + TPNH + H$$

$$GSSG + TPNH \xrightarrow[\text{glutathion-réductase}]{} 2\,GSH + TPN$$

Le glutathion réduit est le ferment respiratoire essentiel de l'hématie.

On comprend que tout déficit en G_6PD freine l'apport en TPNH et gêne la régénérescence du glutathion oxydé en glutathion réduit, ce qui entraîne une diminution des possibilités fonctionnelles de l'hématie.

II - MECANISME DE L'HEMOLYSE.

Nous avons vu, dans le chapitre concernant le métabolisme du glucose dans le globule rouge, que le déficit en G_6PD aboutissait à une diminution du TPNH et, par là même, à une diminution du glutathion réduit.

Le mécanisme exact de l'hémolyse, que ce soit lors du favisme ou des anémies aiguës médicamenteuses avec déficit en G_6PD, est mal connu. Il semble que l'on puisse assimiler l'effet in vivo des substances hémolytiques à l'effet in vitro d'agents oxydants tels que l'acétylphénylhydrazine, par exemple.

En temps normal, le sujet déficient fabrique quand même assez de G_6PD pour assurer la "marche à minima" du cycle du glutathion ; mais cet équilibre est précaire et dès la moindre agression toxique

oxydante cet équilibre est rompu, le globule rouge ne peut faire face à la demande supplémentaire de TPNH ; il se produit alors un effondrement du glutathion réduit et une élévation transitoire du glutathion oxydé, puisque la glutathion-réductase ne peut fonctionner faute de TPNH.

Pour BEUTLER, l'agent toxique réagit avec l'oxyhémoglobine et forme de l'eau oxygénée, qui oxyde le glutathion par l'intermédiaire de la glutathion-péroxydase. Simultanément, l'hémoglobine serait oxydée et elle serait capable d'oxyder les groupements SH ; l'absence de TPNH empêche la régénération du glutathion réduit et la protection des groupements SH.

<u>On peut schématiser ainsi</u> :

Globule rouge + Substance toxique $\longrightarrow H_2O_2$

$$H_2O_2 + 2\ GSH \xrightarrow[\text{glutathion-péroxydase}]{} 2\ H_2O + GSSG$$

$$GSSG + TPNH \xrightarrow[\text{glutathion-réductase}]{} 2\ GSH + TPN$$

$$G_6P + TPN \xrightarrow[G_6PD]{} 6\ PG + TPNH + H$$

Dans les hématies déficientes en G_6PD, il y aurait donc un blocage des groupements SH de la membrane, et par là même des modifications de la perméabilité de la membrane vis-à-vis des ions K, Na ; or, comme il ne peut y avoir d'hyperhémolyse sans altération de la membrane, cette théorie semble assez satisfaisante.

Cette théorie de la diminution des groupements SH de la membrane ou de leur blocage n'est pas seulement soutenue par BEUTLER, mais aussi par WEED et BERG, d'une part, et SZEINBERG et CLEJAN, d'autre

part. En fait, de nombreuses autres hypothèses et théories ont été soutenues; très brièvement, nous en citerons quelques-unes :

Pour TARLOV et KELLERMEYER, les hématies déficientes en G_6PD ont un taux de catalase diminué, et cela jouerait un rôle capital dans l'hémolyse ; en fait, certains auteurs, dont BEUTLER, ont retrouvé des taux normaux de catalase dans les hématies déficientes, et de toute façon l'hémolyse paraît difficilement explicable par une diminution du taux de la catalase, car, dans l'acatalasémie familiale, il n'y a pas de troubles hématologiques.

Pour d'autres auteurs, l'hémolyse serait due à une méthémoglobinisation partielle, l'absence de TPNH empêchant le fonctionnement de la méthémoglobine réductase ; en fait, BEUTLER a montré que la présence de méthémoglobine ne provoque pas d'hémolyse.

Pour de nombreux auteurs, il y aurait, en outre, des anomalies du métabolisme de l'ATP dans les hématies déficientes en G_6PD ; en effet, l'incubation d'hématies et de primaquine s'accompagne d'une chute de l'ATP ; mais ceci n'est pas admis par tout le monde, et SZEINBERG n'a pas noté de chute de l'ATP lors de l'incubation d'hématies déficientes en G_6PD et de nitrofurantoïne (substance déclenchant une hémolyse chez les sujets déficients).

Enfin, un autre point obscur est le déficit en phosphatase acide retrouvé chez les sujets déficients et qui n'a pas trouvé d'explication.

En résumé, toutes ces théories ont été bâties à partir d'expériences faites in vitro ; elles ont permis de constater, outre l'effondrement du glutathion réduit, une élévation du glutathion oxydé, une méthémoglobinisation partielle, une dénaturation oxydative de l'hémoglobine aboutissant à la formation de corps de Heinz, un blocage des groupements SH des membranes ; mais il reste à prouver que tou-

tes ces anomalies constatées in vitro existent in vivo.

On peut conclure actuellement que de nombreux points obscurs persistent dans la physio-pathologie de l'hémolyse, lorsqu'il y a un déficit en G_6PD. Cette déficience n'a pas de grosses conséquences pour les cellules nucléées, car cette déficience, nous l'avons vu, est en général partielle, et la quantité d'enzyme résiduelle est plus importante dans la cellule nucléée (qui continue, chez le déficient, sa fabrication) que dans l'hématie dépourvue de noyau et vivant de son stock enzymatique acquis. De plus, les cellules nucléées sont capables d'assurer par d'autres voies la régénération des facteurs d'oxydo-réduction, ce qui est impossible pour l'hématie, cellule anucléée vieillie dépourvue de mitochondrie, et qui est ainsi peut-être la seule cellule à souffrir réellement de déficit en G_6PD, lors d'une agression oxydante. Quant au mécanisme physio-pathologique de l'hémolyse spontanée chronique, chez les sujets déficients en G_6PD, il est totalement obscur.

Pour ce qui est du favisme, le problème de l'hémolyse est peut-être encore plus complexe, car, pour certains auteurs (ROTH, PANIZON), il y aurait un autre facteur que le déficit en G_6PD qui entrerait en jeu, un facteur "protecteur sérique", qui se transmettrait sur le mode autosomique récessif.

Les deux faits suivants seraient en faveur de ce facteur protecteur sérique, mais on ne peut conclure actuellement :

1)- PANIZON montre que des hématies enzymopéniques marquées, transfusées à des receveurs normaux, absorbant des fèves crues, ne sont pas toujours hémolysées. Inversement, 40 % des sujets enzymopéniques de famille favique font une hémolyse à la primaquine, mais pas aux fèves.

2)- ROTH met en suspension des globules rouges

normaux dans un extrait salin de fèves et les agglutine avec une solution diluée d'acacia. Cette agglutination est inhibée si on ajoute du sérum normal et non du sérum de favique.

III - PRINCIPALES PROPRIETES DE LA G_6PD.

Elle a été purifiée et isolée par KIRKMANN, d'une part, et par CHUNG et LANGDON, d'autre part.

Le poids moléculaire de la G_6PD purifiée est estimé à 105.000 par KIRKMANN.

La G_6PD active se trouve sous la forme d'un dimère dont les deux chaînes polypeptidiques sont étroitement liées en présence de NADP (ou NADPH) dont deux moles sont fixés sur chaque molécule de G_6PD.

La mobilité électrophorétique de la G_6PD peut être étudiée après migration sur gel d'amidon. Divers types de G_6PD ont été identifiés différents par leur mobilité électrophorétique ; ainsi actuellement, d'après certains auteurs, on connaîtrait plus de 20 variétés de glucose 6 phosphate déshydrogénase érythrocytaire. Les principaux critères de distinction sont : leur taux d'activité, leur mobilité électrophorétique, leurs constantes de Michaelis vis-à-vis du G_6PD du NADP, leur courbe d'activité en fonction du pH, leur stabilité et leur thermolabilité. L'anomalie peut porter sur une ou plusieurs de ces caractéristiques.

On peut décrire :

1)- des variantes s'accompagnant d'une activité enzymatique normale.

Ce sont les deux types physiologiques A et B qui ont été décrits :

- le type A ou négroïde ;

- le type B, de mobilité électrophorétique un peu moindre en tampon alcalin, donc situé plus près de la cathode, est rencontré essentiellement dans la race blanche et dans certaines populations noires mêlées plus ou moins à la race blanche.

Ces deux types ont même pH optimum d'action, mêmes constantes de Michaelis, même énergie d'activation et même thermostabilité.

D'autres variétés ont été décrites ; nous ne les détaillerons pas (type Baltimore, type Ibadan, type Austin, type Sardaigne).

2)- <u>des variantes s'accompagnant d'une diminution de l'activité enzymatique</u>.

Parmi ces variantes, on distingue, d'une part celles qui semblent liées à la diminution du taux d'un enzyme normal (par exemple, la variante israélite et méditerranéenne), et d'autre part celles qui sont dues à la présence d'un enzyme anormal et s'associent à des troubles hématologiques.

La G_6PD est présente dans la plupart des tissus chez l'homme ; on peut se demander, lorsqu'il y a un déficit en G_6PD, si le déficit observé dans les érythrocytes s'étend aussi aux G_6PD tissulaires. En fait, chez les sujets noirs déficients, seuls les tissus non nucléés, tels que les érythrocytes, les plaquettes et le cristallin, semblent atteints par le déficit, alors que, chez les Blancs et les Jaunes, non seulement le taux de G_6PD érythrocytaire est diminué, mais aussi le déficit atteint les leucocytes, les plaquettes, le foie, la peau, la salive, la muqueuse duodénale, les reins, les surrénales. On ne connaît pas exactement quelles sont les conséquences métaboliques de ces déficits tissulaires.

IV - MÉTHODES DE DÉPISTAGE DES DÉFICITS en G_6PD.

Différentes méthodes ont été décrites pour dépister le déficit en G_6PD ; toutes ces méthodes découlent du métabolisme du glucose dans le globule rouge et sont basées sur l'appréciation directe ou indirecte de l'activité du TPNH. Les résultats des dosages en dehors des crises hémolytiques sont en général satisfaisants dans le sexe masculin ; chez les femmes hétérozygotes, par contre, les résultats peuvent être faussement négatifs.

Diverses précautions doivent être prises pour éviter les erreurs : chez l'homme au décours d'un accès hémolytique, le déficit peut passer inaperçu ; en effet, du fait de l'hémolyse, toutes les hématies âgées déficitaires ont disparu ; il ne reste que les réticulocytes et les hématies jeunes dont le taux d'enzyme est normal ou à peine diminué par rapport aux hématies normales. Dans ce cas, le dosage peut être impossible ; mais à distance de la crise, le dosage pourra être effectué, et au moment de la crise on pourra s'aider de l'enquête familiale et de la découverte de la tare dans la famille du malade.

Les résultats du dosage en G_6PD peuvent être faussés, lors d'une crise hémolytique ayant nécessité des transfusions abondantes, car le dosage de l'enzyme porte en partie sur le sang transfusé qui est normal.

1)- La recherche des corps de Heinz (BEUTLER, 1955).

L'incubation de globules rouges enzymopéniques avec de l'acétyl-phényl-hydrazine provoque l'apparition, dans plus de 40 % de globules rouges, de volumineux corps de Heinz. Ce test présente deux inconvénients majeurs : sa réalisation est délicate et surtout il n'est pas spécifique ; il est positif au cours des intoxications par les poisons méthémoglobinisants et au cours d'autres déficits enzymatiques.

2)- La baisse du taux de glutathion réduit.

Dans les hématies déficitaires, le taux du glutathion réduit est diminué, du fait du déficit en TPNH, lui-même secondaire au déficit en G_6PD. Ce test n'est pas spécifique.

3)- Test de stabilité du glutathion réduit. (BEUTLER, 1957).

L'incubation du sang total pendant deux heures, avec de l'acétyl-phényl-hydrazine en présence d'oxygène et de glucose, entraîne une baisse anormale du taux de glutathion réduit ; le taux final étant 5 à 10 fois inférieur au taux initial, il faut exiger au minimum un abaissement au-dessous de 35 milligrammes pour 100 ml d'hématies. Aucune diminution n'est observée avec des hématies normales.

Ce test n'est pas entièrement spécifique ; il est positif chez les cirrhotiques qui ont un taux de G_6PD normal, et dans les dyshémoglobinases E ; de plus, ce test détecte difficilement les hétérozygotes. Il a toutefois l'avantage, bien que de réalisation délicate, de ne pas être onéreux et de ne pas nécessiter d'appareillage coûteux ; mais on ne peut l'employer dans les enquêtes systématiques, car le dosage doit être effectué dans les trois heures qui suivent le prélèvement de sang.

4)- Les tests de réduction des colorants.

Ils sont faciles à réaliser et permettent de pratiquer des dosages sur une grande échelle. Ils ont pour principe la sensibilité du colorant à la réduction du TPN en TPNH qui découle de l'action de la G_6PD sur le glucose 6 phosphate.

a)- Le test de MOTULSKY.

Il repose sur la mesure du temps de décoloration du bleu de crésyl brillant, sous l'influence du

TPNH formé au cours de la transformation du glucose 6 phosphate en acide 6 phospho-gluconique. Le déficit enzymatique entraîne un retard à la décoloration. L'activité de G_6PD est considérée comme normale si la décoloration est complète en 75 minutes ou dans un temps inférieur. Un déficit important en G_6PD entraîne un allongement de ce temps de décoloration qui peut aller de 3 à 6 heures et même davantage. Ce test est très facile à réaliser ; il peut se pratiquer sur du sang conservé, aussi il est précieux pour les enquêtes de dépistage systématique, bien que les réactifs utilisés soient chers. Mais il a deux inconvénients majeurs : il est, d'une part, peu sensible ; d'autre part, il peut donner des résultats variables selon la qualité et la marque du colorant utilisé.

b)- Test de BREWER
ou test de réduction de la méthémoglobine - 1960.

Il s'appuie sur la propriété du TPNH de réduire la méthémoglobine, propriété que ne possèdent pas les globules rouges enzymopéniques.

On met du sang à incuber avec du nitrite de sodium (agent de méthémoglobinisation) et du bleu de méthylène. Chez le sujet normal, la méthémoglobinisation est évitée par l'adjonction de bleu de méthylène qui stimule la voie des pentoses et la production de TPNH et assure la réduction de la méthémoglobine au fur et à mesure de sa production. Chez le sujet déficient, il ne peut y avoir de production accrue de TPNH et la réduction de la méthémoglobine ne peut être réalisée. Les sujets normaux possèdent, à la fin de l'épreuve, au maximum 5 % de méthémoglobine ; les sujets totalement enzymopéniques possèdent de 80 à 95 % de méthémoglobine. et les sujets partiellement enzymopéniques (femmes hétérozygotes) en possèdent de 5 à 80 %. Des résultats faussement positifs ont été observés, dus pour la plupart aux difficultés de conservation des réactifs.

Toutefois, ce test a l'avantage d'être simple et de pouvoir en partie détecter les hétérozygotes.

c)- Test de FAIRBANKS et BEUTLER.

Il est basé sur le changement de couleur d'un sel de tétrazolium qui vire du bleu au rouge après réduction. Ce test est un bon moyen de dépistage, car il est d'exécution simple et rapide.

d)- Test de ELLIS et KIRKMAN .

Il est basé sur la décoloration du dichloro-indophénol en présence de méthosulfate de phénazine. Cette décoloration est appréciée photométriquement.

e)- Test de BERSTEIN.

Il est basé sur le même principe que le précédent test, mais il est simplifié et permet une appréciation visuelle du changement de couleur du colorant. Il constitue par sa simplicité une bonne méthode de dépistage.

5)- Dosage spectrophotométrique en ultra-violet ou méthode de KORNBERG et HORRECKER modifiée par CARSON et ZINKHAM.

Il consiste à mesurer l'activité de G_6PD d'après la capacité des hémolysats à transformer le TPN en TPNH en présence de glucose 6 phosphate comme substrat.

On met à incuber un hémolysat de sang avec une solution de G_6PD et de TPN. L'activité de G_6PD est appréciée par l'importance de la réduction du TPN ; le TPNH formé est détecté et mesuré grâce à son spectre d'absorption en ultra-violet. Les résultats sont donnés en unités pour 100 cc de globules rouges. La définition des unités varie avec les laboratoires, aussi les chiffres normaux doivent être indiqués.

Cette méthode a l'inconvénient d'être onéreuse et de nécessiter un appareillage complexe (spectrophotomètre à ultra-violet, que tous les laboratoires n'ont pas à leur disposition), mais elle reste actuel-

lement la meilleure méthode de dosage des déficits en G_6PD, car elle donne des résultats sûrs, précis et constants, mais elle ne peut être employée dans une enquête de dépistage systématique.

De cette étude, nous pouvons conclure que le dosage spectrophotométrique en ultra-violet, le test de BEUTLER et le test de BREWER sont les méthodes à utiliser en laboratoire hospitalier, et que les test colorés, et en particulier le test de MOTULSKY, sont les méthodes de dépistage à utiliser dans les enquêtes systématiques dans une population à grande échelle.

Nous rappellerons que les déficits enzymatiques en G_6PD sont plus importants dans la variété hémolytique chronique et dans l'hémolyse aiguë médicamenteuse ou favique provoquée chez les sujets de race blanche que chez les sujets de race noire. Les taux de G_6PD sont en effet de l'ordre de 20 % de la normale chez les Noirs, 10 % chez les Blancs, voire moins et même nuls dans les cas d'anémie hémolytique congénitale chronique. Enfin, chez un même malade, des variations sont possibles à un moment ou l'autre de son existence.

LES AUTRES ANÉMIES DUES AU DÉFICIT EN G_6PD

I - L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE AIGUË DU SUJET NOIR.

Elle correspond à un déficit enzymatique de type A partiel de 75 % à 85 % ; elle est toujours provoquée par l'absorption de médicaments dont les principaux sont la primaquine, les antipaludéens à très haut pouvoir oxydant et les sulfamides.

Cliniquement, les signes sont très proches de ceux du favisme ; on constate une anémie hémolytique quarante-huit heures après l'absorption du produit toxique, l'hémolyse s'arrête vers le huitième jour et la réparation de l'anémie s'observe spontanément vers le vingt-cinquième jour, même si l'administration de la substance toxique est poursuivie à la même dose, ce qui s'explique par le fait que seules les hématies les plus âgées sont détruites, comme l'ont montré BEUTLER et MARKS.

Un nouvel accès aigu peut être déclenché à la reprise du traitement, trois ou quatre mois après l'accident initial, car la population érythrocytaire comprend à nouveau des hématies vieillies.

II - L'ANÉMIE DU SUJET BLANC.

L'accès hémolytique est beaucoup plus sévère ; en effet, le déficit enzymatique du type B est plus marqué et le taux érythrocytaire ici ne représente que 2 à 15 % de la valeur initiale ; il est aussi plus diffus, puisqu'il atteint aussi les leucocytes,

les plaquettes et d'autres tissus. La liste des médicaments est plus longue et légèrement différente ; le rôle toxique de la quinine, de la quinidine et de la quinacrine n'a jamais été rapporté chez le Blanc.

Nous reproduisons, à la fin de ce chapitre, la liste des principaux corps toxiques susceptibles de déclencher une hémolyse chez les sujets déficients en G_6PD.

III - L'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE CHRONIQUE AVEC DEFICIT EN G_6PD.

Cette forme est observée chez des sujets blancs caucasoïdes d'Europe occidentale ; elle n'a fait l'objet que d'une quarantaine d'observations.

Elle réalise un tableau d'anémie hémolytique chronique non sphérocytaire, émaillé d'accès aigus graves parfois mortels, mais généralement curables ; les accès aigus sont déclenchés par des substances médicamenteuses ou des infections. Parfois, on note les complications habituelles des hémolyses chroniques : ulcères de jambe, hémosidérose, lithiase biliaire.

Ces formes seraient dues à une mutation portant, non sur le gène régulateur, mais sur le gène de structure (Voir Génétique) ; il ne s'agirait plus d'un déficit quantitatif de l'enzyme, mais d'une anomalie qualitative rendant cette "forme de G_6PD" totalement inefficace.

IV - L'ICTÈRE HÉMOLYTIQUE NÉO-NATAL

sans incompatibilité foeto-maternelle ; il est particulièrement fréquent dans certains pays (la Grèce et l'Italie) qui sont d'ailleurs ceux où l'on retrouve le déficit en G_6PD avec une haute incidence.

Il s'agit d'une hémolyse néo-natale classique

sans incompatibilité RH et ABO, pouvant se compliquer d'ictère nucléaire et où l'exsanguino-transfusion est souvent nécessaire. Les chances d'apparition de cet ictère et son intensité paraissent plus grandes chez le prématuré.

Tous les nouveau-nés déficients en G_6PD ne font pas une hémolyse ; on pense que certaines causes toxiques seraient responsables de la maladie : vitamine K injectée au nouveau-né ou à la mère juste avant l'accouchement ; application d'antiseptique sur l'ombilic ; naphtaline transmise par les langes ; lait de nourrice ayant consommé des fèves ; mais parfois il n'y a pas d'intervention toxique et il y aurait un autre facteur héréditaire qui entrerait en jeu ; certains ont évoqué la fragilité des cellules hépatiques résultant du déficit en G_6PD ; en fait, on ne sait pas exactement pourquoi tous les nouveau-nés enzymopéniques ne font pas d'ictère néo-natal dans certaines populations (Noirs, Israéliens) où le déficit enzymatique est fréquent, l'anémie hémolytique du nouveau-né est exceptionnelle.

o o

SUBSTANCES SUSCEPTIBLES de DECLENCHER UNE HEMOLYSE CHEZ LES SUJETS ENZYMOPENIQUES EN G_6PD

Tableau repris d'après Jean BERNARD

1)- ANTIPALUDEENS.

a)- 8 Aminoquinoléines	b)- 4 Aminoquinoléines
Primaquine	Plasmoquine
Pamaquine	Chloroquine
Pentaquine	8 N 15324
SN 3883	CN 1115
CN 1110	

c)- Autres antipaludéens.

Quinine +
Quinacrine -

2)- SULFAMIDES

a)- Sulfamide et dérivés directs

Sulfanilamide (Septoplix)
N_1 Acétyl sulfanilamide

Sulfapyridine (Dagenan)
Sulfathiazole + (Thiazomide)
Salazosulfapyridine

b)- Groupe de la sulfadiazine.

Sulfadiazine (Adiazine)
Sulfamérazine (Sumedine)
Sulfadimérazine (Vertolan)
Sulfaisodimérazine (Elcosine)

c)- Sulfamides divers.

Sulfixoxazole
Sulfaméthizol (Rufol)
Sulfabenzolamide + (Irgafène)
Sulfaméthoxypyridazine (Sultirène)

c)- Sulfamides ne traversant par la barrière intestinale.

Aucune action hémolytique.

3)- AUTRES ANTIBACTÉRIENS.

a)- Sulfones.

Sulfone Mère (Disulone)
Thiazolsulfone (Promizol)
Sulfoxone (Diazone).

b)- Nitrofuranes

Nitrofurantoïne (Furandoïne)

Furazolidone (Furoxone)
Furaltadone (Altafen)
Nitrofurazone (Eurolone)

c)- Antibiotiques fungiques.

Chloramphénicol ?
Tétracycline ?

4)- ANALGÉSIQUES et ANTITHERMIQUES.

a)- Dérivés de l'aniline.

Acétanilide

Acétophénétédine
(Phénacétine)

b)- Groupe du pyramidon.

Antipyrine (pyramidon) +
Aminopyrine +
(Amidopyrine)

c)- Divers.

Acide acétylsalicylique
(Aspirine)
Phénylsemicarbazide
(Nyogénine)

5)- AUTRES SUBSTANCES MÉDICAMENTEUSES.

Naphtols

Naphtalène

Vitamine K_2 (Sulfate de Ménadione)
Dimercaprol (B.A.L)
Bleu de méthylène
Acide aminosalicylique
Acide para-aminosalicylique (PAS)

Phénylhydrazine

Acétyl-Phényl-hydrazine

Probénécide (Bénémide)
Trinitro-toluène
Quinidine +
Oxyquinoléine ?
Aniline
Tolbutamide
Acide ascorbique ?
Pyridium ?
Zinc éthylène bis dithio carbamate ?
Hydroquinidine

6)- VÉGÉTAUX.

Fève
Pois (Pisum satioum) ?
Fougère mâle ?
Anargyris foetida
(anagyre) ?

Verbena hybrida
Mordella exulenua ?
Asperges ?
Haricots ?

7)- MICROBES.

Virus influenzae +
Etats infectieux divers ?

Salmonelles ?

LEGENDE : --- Très hémolytique

? Pouvoir hémolytique douteux

\+ N'est hémolytique que dans les races blanches.

Cette liste devrait être remise à toute personne chez laquelle on a décelé une déficience en G_6PD.

Toutes les voies d'introduction peuvent être dangereuses, depuis le simple saupoudrage d'une plaie par les sulfamides, jusqu'à l'inhalation des pollens pour les substances végétales.

La sensibilité des sujets déficients est inégale : les sujets négroïdes de type A ne sont sensibles qu'à quelques substances (antipaludéens surtout) ; les sujets de type B méditerranéens et mongoloïdes sont très fragiles et, pour eux, toutes les substances portées sur ce tableau peuvent être dangereuses.

C O N C L U S I O N S

Nous avons eu l'occasion d'observer, en treize ans, 19 cas de favisme au Centre Hospitalier d'Ajaccio ; nous allons essayer de résumer les principales notions connues actuellement sur le favisme.

1)- Il atteint le plus souvent des enfants entre un et cinq ans. Les garçons sont plus touchés que les filles. La maladie s'observe au printemps, d'Avril à Juin, période correspondant à la floraison et à la maturation de la fève.

Ce sont les fèves crues qui sont en général responsables des accidents ; plus rarement, il s'agit de fèves fraîches cuites ou sèches ou de farine de fèves ou enfin de l'inhalation de pollen de fèves.

2)- Cliniquement, dans sa forme classique, le favisme se manifeste quelques heures après l'ingestion de fèves, brusquement, par une anémie hémolytique aiguë spontanément réversible. Le traitement doit viser à réparer l'anémie par des transfusions et à assurer une bonne diurèse pour lutter contre l'oligurie et éviter une anurie.

A côté de la forme habituelle, il existe des formes mineures abortives très fréquentes, se traduisant par des troubles digestifs, des céphalées, quelques douleurs lombaires ou un simple malaise. Ces formes mineures constituent un bon signe d'avertissement et devraient faire éviter au

sujet la consommation ultérieure de fèves.

3)- On retrouve, chez les sujets présentant un favisme, un déficit érythrocytaire en G6PD. Cette tare est une des lésions biochimiques les plus répandues et les plus importantes. Sa fréquence et sa gravité sont variables avec les ethnies. Nous avons vu qu'il existait deux variétés principales de déficit en G6PD : un déficit enzymatique modéré de type A ou négroïde, observé dans les populations noires, s'exprimant par des accidents cliniques aigus modérément graves, provoqués par les médicaments de type antipaludéen essentiellement ; un déficit enzymatique profond de type B, observé dans les populations caucasoïdes méditerranéennes et mongoloïdes, s'exprimant par des accidents cliniques aigus graves, provoqués par les médicaments, mais aussi certains végétaux dont la fève.

4)- La répartition ethnique de la tare confirme que, dans notre pays, en France, un grand nombre de sujets déficients sont d'origine italienne : 7 de nos malades étaient Italiens de Sardaigne. Cependant, le favisme, et par conséquent la déficience en G6PD, touche des familles françaises corses autochtones depuis des générations.

5)- La déficience se transmet comme un caractère récessif lié au sexe ; le dosage spectrophotométrique de la G6PD permet de détecter les garçons hémizygotes et les femmes transmettrices hétérozygotes.

La mutation peut porter soit sur le gène de début ou gène régulateur, soit sur le gène de structure responsable de la forme de la molécule synthétisée.

6)- Enfin, sur le plan physio-pathologique, il reste de nombreux points obscurs :

- On ne connaît pas le mécanisme réel intime de l'hémolyse ; il semble actuellement que lors de l'hémolyse on retrouve une atteinte du système ATP-ATPase qui commande la pénétration des cations et règle l'équilibre osmotique des hématies. Cette atteinte serait peut-être le mécanisme de l'hyperhémolyse dans le déficit érythrocytaire des enzymes de la dégradation du glucose érythrocytaire.

- Un autre point obscur consiste en l'ignorance de la ou des substances toxiques contenues dans la fève et responsable de l'hémolyse.

- Enfin, existe-t-il un "facteur protecteur sérique" qui se transmettrait sur le mode autosomique récessif et qui agirait conjointement avec le déficit en G6PD dans le déclenchement du favisme chez les individus porteurs de la tare.

Nous terminerons en insistant sur deux faits :

- Tout d'abord, vu la fréquence de l'affluence croissante des travailleurs d'origine méditerranéenne, il est important pour le médecin praticien de connaître l'existence de la tare et d'y penser systématiquement devant tout accident hémolytique.

- Enfin, pour la prévention des accidents, il semble capital de doser systématiquement l'enzyme dans les familles où la tare a été reconnue et de remettre à tout sujet porteur de la tare une liste des substances susceptibles de déclencher une anémie hémolytique chez eux.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

F. SIGUIER

B I B L I O G R A P H I E

1)- ADAM A.- Linkage between deficiency of G_6PD and colour blindness.- Nature, London, 1961, 189, 4675.

2)- ADAM A., SHEBA C., RACE R.R., SANGER R., TIPPETT P., HAMPER J., GAVIN J.- Linkage relations of the X borne genes responsible for G_6PD and for the Xg blood groups.- Lancet, 1962, 1.

3)- ALLISON A.C.- G_6PD in red blood cells of East Africans.- Nature, 1960, 186.

4)- ALLISON A.C.- Genetic factors in resistance to malaria.- Am. New-York Acad. Sci., 1961, 91.

5)- ALLISON A.C.- Malaria and G_6PD.- Nature, 1963, 197.

6)- ALLISON A.C., CHARLES L.J., Mc GREGOR I.A.- Erythrocyte G_6PD in West Africa.- Nature, 1961, 190.

7)- ALLISON A.C., CLYDE D.F.- Malaria in African children with deficient erythrocyte G_6PD.- Brit. Med., 1961, 1.

8)- BADETTI L.- Trois observations de favisme chez des enfants corses.- Arch. Franç. Péd., 1958, 15, N° 9.

9)- BADETTI L.- Trois observations de favisme chez des enfants corses.- Pédiatrie, 1958, 45, N° 3.

10)- BAXI A.J., BALAKRISKAN V., UNDEVIA J.V., SANGHVI L.D.- G_6PD in the Pardec Community Bombay.- Indian J. Med. Sci., 1963, 17.

11)- BERNARD J., TANZER J., NAJEAN Y., MOULINIER J., SCIALOM C., LEVY J.P., PETROVER M.- La forme chronique de l'anémie hémolytique héréditaire par insuffisance en G_6PD. Observations préliminaires sur une famille française.- Nouv. Rev. Franç. Hém., 1963, 3.

12)- BERNARD J., RUFFIE J.- Hématologie géographique, 1966.- Masson et Cie, Editeurs.

13)- BERNSTEIN R.E.- Occurrence and clinical implications of red cell G_6PD in South African racial groups.- S. Afr. Med. J., 1963, 37.

14)- BEUTLER E.- Drug induced hemolytic anemia Primaquine sensitivity. New-York, 1960.

15)- BEUTLER A., YEH M., FAIRBANKS Y.F.- The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity : Studies using the gene for G_6PD as a marker.- Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1962, 48.

16)- BEUTLER E., BALUDA M.C.- The separation of glucose 6 phosphate deshydrogenase deficient erythrocytes from the blood of heterozygotes for G_6PD deficiency.- Lancet, 7, 1964.

17)- BLATTNER R.J.- Ophtalmic complications in favism.- J. Pediat., 1960, 57.

18)- BONSIGNORE A., FORNAINI G., SEGNI G., SEITUN A.- Transketolase and transaldolase reactions in the erythrocytes of human subjects with favism history.- Biochem. Biophys. Res. Commun., 1961, 4.

19)- BOUSSER J., CHRISTOL D., BOIVIN P.- Ictère hémolytique congénital non sphérocytaire avec déficit en G_6PD. Deux observations.- Nouv. Rev. Fr. Hémat., 1963, 3.

20)- BOWMAN E., WALKER D.G.- Action of vicia faba on erythrocytes.- Nature, 1961, 189.

21)- BOWMAN J.E., SMITH S.A.- Theorical evidence for an autosomal modofying gene pair in G_6PD deficient families.- Ann. Hum. Genet. 1963, 26.

22)- BOYER S.H., PORTER I.H., WEILBACKER R.G.- Electrophoretic heterogeneity of G_6PD and its relationship to enzym deficiency in man.- Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1962, 48.

23)- BREWER G.J., TARLOV A.R., ALVING A.S.- Methemoglobin reduction test : a new simple in vitro test for identifying primaquine-sensitivity.- Bull. Who., 1960, 22.

24)- BREWER G.J., TARLOV A.R., ALVING A.S.- The methemoglobin reduction test for primaquine type sensitivity of erythrocytes. A simplified procedure for detecting a specific hypersusceptibility to drug hemolysis.- J.A.M.A., 1962, 58.

25)- BREWER G.J., TARLOV A.V., POWEL R.D.- Genetic implications of DFP 32 erythrocyte survival studies in negro females heterozygous for G_6PD.- J. Clin. Investig. 1962, 41.

26)- BRUNETTI P., GRIGNANI F.- Behaviour of the erythrocyte pyrophosphate activity in the enzyme deficiency haemolytic anaemies.- Acta Haemat. 1962, 27.

27)- BRULÉ, PESTEL et DURGEAT - Deux cas simultanés dont un cas mortel de favisme.- B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1943, N° 5, 6, 7.

28)- CARSON P.E., FLANAGAN C.L., ICKES C.E., ALVING A.S.- Enzymatic deficiency in Primaquine sensitive erythrocyte.- Science, 1956, 124.

29)- CARSON P.E., SHRIER S.L., KELLERMEYER R.W.- Mechanism of inactivation of G_6PD in human erythrocytes.- Nature, 1954, 184.

30)- CARTIER P., LEROUX J.P.- Les enzymes des érythrocytes.- Ann. Biol. Clin. 1962, 20.

31)- CHAMKE J., LEVISNE S. - An Ashkenazi family with G_6PD deficiency and neurofibromatosis.- Dapinn. Refuiim. 1963, 22.

32)- CHILDS B., ZINKHAM W.H. - A genetic study of a deficit in glutathione metabolism of the erythrocyte.- Bull. John Hopkins Hosp. 1958, 102.

33)- CHOREMIL C., KATTAMIC C., ZANNOS MARIOLEA L.- Erythrocyte acid phosphomono-esterase in G_6PD D Greeks.- Lancet, 1964, 1.

34)- CHRISTIAENS, FONTAINE G., WALBAUM R.- Les déficiences en G_6PD ; à propos d'un cas de favisme.

35)- DACIE J.V.- The haemolytic anemias congenital and acquired.- J. and A. Churchill, édit., London, 1960.

36)- DAVIDSON, MIGEAN B.R., BORDEN M., CHILDS B.- Dosage compensation in the regulation of erythrocyte G_6PD activity.- Bull. John Hopkins Hosp., 1963, 112.

37)- DAVIES P.- Favism : a family study.- Quart. J. Med., 1962, 31.

38)- DESHAMPS Ph.- Les anémies enzymopéniques ; un nouveau cas de favisme.- Thèse Paris, 1963.

39)- DOXIADIS S.A., FESSAS P., VALAES T.- Erythrocyte enzyme deficiency in unexplained Kernicterus.- Lancet, 1960, 2.

40)- DIDIER R., DIACONO G. et BORSONI G.- Anémie aiguë hémolytique hémoglobinurique d'origine favique chez un nourrisson.- Pédiatrie, 1955, 10, N° 6.

41)- DIGGLE J.H.- Le favisme à Londres.- Arch. Dis. Child., Octobre 1953, 28, N° 141.

42)- DREYFUS J.C.- Données récentes sur la génétique du déficit en G_6PD.- Journées Péd., 21 Mars 1964, Paris.

43)- DREYFUS J.C., MALEKNIA N. et KAPLAN J.C.- Recherches sur le déficit en G_6PD en France. A propos de deux cents dosages.

44)- EMMANUEL B., SCHOENFELD A.- Favism in an nursing infant.- J. Pediat., 1961, 58.

45)- FAKATSELLI N.M. et KONSTANTINIDU S.- Considérations sur le favisme.- Bull. Soc. Turq. Méd., Mars 1953, 97, N° 3.

46)- FESSAS Ph., DOXIADIS S.A., VALAES T.- Neonatal jaundice in G_6PD D. infants.- Brit. Med. J., 1962, 5316.

47)- FLATZ G.- Déficit en G_6PD et ictère grave du nouveau-né.- Arch. Fr. Péd. 1964, 21.

48)- FORNAINI G., SEGNI P., LEONCINI G., BONSIGNORE D.- Proprieta della G_6PD degli eritrociti di soggetti umani normali e sensibili alla fava.- Enzymol. Biol. Clin., 1963, 3.

49)- FONTAN A., VERGER P., BATTIN J.J.- Les anémies hémolytiques congénitales par déficit en G_6PD. A propos de trois cas de favisme observés dans le sud-ouest.- J. Méd. Bordeaux, Déc. 1964, 141, N° 12.

50)- FREZAL J.- Le favisme et l'anémie par sensibilité à la primaquine.- Maroc Méd., Nov. 1960, 39, N° 426.

51)- FREZAL F.- Introduction à la génétique des populations.- Actualités pédiatriques, 1963, 5.

52)- FULTON J.D., GRANT J.P.- The sulphur requirements of the erytrocytic form of plasmodium Knowlesi.- Biochem. J., 1956, 63.

53)- GABUIRO D., VOLPATO S., GIAQUINTO M.- Ictère nucléaire du nouveau-né par défaut de G_6PD.- Sem. Hôp. Paris, 1961, 37.

54)- GERVAIS P., PRIEUR - L'hémolyse médicamenteuse aiguë avec déficit globulaire en G_6PD. Etude clinique, biochimique et médico-légale.- Ann. Méd. Lég., 1962, 42.

55)- GIGLI C., CUGGUDDA E., MASSENTI S.- Pathogénie

du favisme.- Minerv. Méd., Janv. 1953, 44.

56)- GILLES H.M., WATSON-WILLIAMS - G_6PD-D. Trait. in Nigeria.- Nature, 1960, 185.

57)- GILLOT F., CABANNES R., MANFREDI G.- Sur une nouvelle observation d'anémie favique à Alger.- Arch. Franç. Péd., 1955, 12.

58)- GIRAUD P., BERNARD R., ORSINI A.- Considérations sur le favisme (A propos de 15 observations).- Marseille Méd., 1963, 100.

59)- GORMAN J.G., DIRE J., TREACY, CAHAN A.- The application of Xga antiserum to the question of red cell mosaicism in femal heterozygotes.- Lab. Clin. Med. 1963, 61.

60)- GORMAN J.G., KIDSON C.- Distribution pattern of an inherited trait, red cell enzyme deficiency in New Guinea and New Britain.- Amer. J. Phys. Anthrop., 1962, 20.

61)- GOTTLIEB A., WISCH N., ROSS J.- Familial hypohaptoglobinemia. A genetically determined trait segragating from G_6PD.D.- Blood, 1963, 21.

62)- GROUCHY J., LAMY M.- Mosaïque X/X. Mosaïque physiologique chez la femme.- Sem. Hôp. Paris, 1963, 39.

63)- GOWER N.D., FROMMER E.- Favisme chez un enfant cypriote.- Lancet, 19 Mars 1960, 1.

64)- GRUMBACH M.M., MARKS P.A., MORISCHIMA A.- Erythrocyte G_6PD activity and X chromosome polysomy.- Lancet, 1962, 1.

65)- HARRIS H.- Biochimie génétique humaine.- Masson,

édit., Paris, 1963.

66)- HARRIS H., HOPKINSON D.A., SPENCER - Red cell G6PD activity in individuals with anormal numbers of X chromosomes.- Ann. Hum. Genet., 1963, 27.

67)- HARRIS R.- Erythrocyte G_6PD and malaria in Thaïland.- Lancet, 1962, 2.

68)- HARRIS R., GILLES H.M. - G_6PD-D in the peoples of the Niger Delta.- Ann. Hum. Genet., 1961,25.

69)- HARTIGAN J.D. et GURNETT T.J.- Favisme.- J.A. M.A., Sept. 1959, 17.

70)- JIM R.T., CHU F.K.- Hyperbilirubinemia due to G_6PD-D in a newborn chinese infants.- Pediatrics, 1963, 31.

71)- JONVILLE C.- Les anémies hémolytiques enzymoprives, à propos d'un cas de favisme.- Thèse, 1965.

72)- JOUBERT Ph.- Contribution à l'étude du favisme.- Thèse, 1959.

73)- KALMUS H.- Distance and sequence of the loci for protan and deutan defects and for G_6PD-D.- Nature, 1962.

74)- KANTOR S.Z., PINKHAS J.- Immunologic studies in an case of favism.- J. Allerg. 33.

75)- KAPLAN J.C.- Les systèmes d'oxydo-réduction du globule rouge et leurs anomalies. Hématologie, Nov. 1966, N° 6.

76)- KAVOURA C.- Favisme.- Münch. Med. Wschr., Mars 1954, 96.

77)- KEAHEY K., KAHADE M.- Modifications morphologiques de rats nourris par des fèves.- Proc. Soc. Expér. Biol. Méd., Sept. 1965, 119.

78)- KIDSON C., GADJUSEK D.C.- G_6PD in the Mulia population.- Pediatrics, 1962, 29.

79)- KIRKMAN H.N.- Primaquine sensitivity. In molecula genetics and human disease.- Thomas, édit., 1961.

80)- KIRKMAN H.N., GROWELL B.B.- Molecular deficiency of G_6PD in primaquine sensitivity.- Nature, 1963, 197.

81)- KIRKMAN H.N., RILEY H.D.- Different enzymic expression of mutants of human G_6PD.- Proc. Nat. Ac. Sc., 1960, 46.

82)- KNIGHT R.H., ROBERTSON D.H.- The prevalence of the erythrocyte G_6PD among africans in Uganda.- Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1963, 57.

83)- KOSOWER N.S., VANDERHOFF G.A.- Hexokinase activity in normal and G_6PD-D. erythrocytes.- Nature, 1964, 201.

84)- LARIZZA P., BRUNETTI P., GIGNANI F.- Anemie emolitiche enzimopeniche.- Haematologica, 1960, 45.

85)- LARIZZA P., BRUNETTI P., GIGNANI F.- L'individualité bio-enzymatique de l'érythrocyte favique.- Haematologica, 1958, 43.

86)- LARKIN - Le favisme.- J. Péd., 1953, 42.

87)- LOHR, WALLER H.- Hämolytische erythrocytopathie durch Fehlen von G_6PD in roten Blutzellen als dominant vererbliche Frankheit.- Klin. Wschr. 1958, 36.

88)- MALLET - Fève, Calabre et hémolyse.- Rev. Praticien, Fév. 1964, 14.

89)- MARCOLONGO F.- Le favisme.- Minerva Méd., 19 Déc. 1953, 44.

90)- MESSERSCHMIDT, SUAUDEAU - Défaut en G_6PD et anémies hémolytiques en Algérie.- Revue Hématologie, 1967.

91)- MOTULSKY A.G.- Metabolic polymorphism and the role of infections disease in human evolution.- Hum. Biol., 1960, 32.

92)- MOLTUSKY A.G.- G_6PD-D. haemolytic disease of the newborn and malaria.- Lancet, 1961, 1.

93)- NAUD, MARCOMBES et JEAN JEAN - Anémies hémolytiques par ingestion de fèves.- Arch. Franç. Péd., 1953, 10.

94)- NAYLOR J., ROSENTHAL J.- Activity of G_6PD in erythrocytes of patients with various abnormal hemoglobins.- Pediatrics, 1960, 26.

95)- NEWTON W.A.J., BASS J.C.- Glutathione-sensitive chronic non spherocytic hemolytic anemia.- Amer. J. Dis. Child. 1963, 63.

96)- O'FLYNN M.E., SIA H., DY Y.- Serum bilirubin levels an G_6PD-D in newborn american negroes.- J. Pediat., 1963, 63.

97)- ORSINI A., COIGNET J., BADETTI L., JOUBERT Y.- Le favisme.- Sem. Hôp. Paris, 1961, 37.

98)- ORSINI A., VOGAN L., BOYER C.- Méthodes d'identification des déficits en G_6PD.- Méd. inf., Janvier 1967.

99)- ORSINI A., RAYBAUD C. et GIRAUD F.- Le favisme.- Méd. inf., Février 1964, 71.

100)- OSKIF A.- Discussion à propos de la communication de KIRKMAN.- Am. J. Dis. Child., 1962,104.

101)- PANIZON F.- L'ictère grave du nouveau-né associé à une déficience en G_6PD.- Biol. Néonat., 1960, 2.

102)- PANIZON F., WULLO C.- The mechanism of haemolysis in favism.- Acta Haemat., 1961, 26.

103)- PANIZON F., WULLO C.- Effetti della somministrazione di fave e di primachina sulle emazie G_6PD peniche marcate con G 51.- Haematologica, 1962, 47.

104)- PARSONS I.C., RYAN P.K.- Observations on G_6PD-D in papuans.- Med. J. Aust., 1962, 49.

105)- PERONA G.P.- Il comportamento dei leucociti mella crisi emolitica da gavecon particolare riguardo alla G_6PD.- Acta Paediat. Lat., 1963, 16.

106)- POIVIN, PIGUET, GALAND C.- Anomalies des enzymes de la dégradation du glucose érythrocytaire.- Revue d'Hématologie, Déc. 1966.

107)- PORTER I.H., SCHULZE J.- Linkage between G^6PD-D and colour-blindness.- Nature, 1962, 193.

108)- RAMOT B., FISCHER S., SZEINBERG A.- A study of subjects with erythrocyte G_6PD-D.- J. Clin. Invest. 1959, 38.

109)- RAMOT B., SHEBA C.- Erythrocyte G_6PD-D subjects: enzyme leval in saliva.- Nature, 1960, 185.

110)- RIMON A., RAMOT B., SHEBA C.- Activation of G_6PD of enzyme deficient subjects : activation by stroma of normal erythrocytes.- Biochem. Biophys. Res. Comm., 1960, 2.

111)- RINDONE E. et MOLLICA F.- Le comportement de la bilirubine libre et des conjugués glycuroniques de la bilirubine du sang dans le favisme.- Pediatra, Sept.-Oct. 1962, 70.

112)- ROTH K.L., FRUMIN A.M.- Studies on the hemolytic principe of the fava bean.- J. Lab. Clin. Med., 1960, 56.

113)- RUSSO et BALSAMO - Recherches sur le favisme.- Pediatria, Mai-Juin 1962, 70.

114)- SABINE J.C., JUNG E.D.- Observations on the inheritance of G_6PD-D.- Brit. J. Haemat., 1963, 9.

115)- SAVIEZ R., VILLIARD - Ictère néo-natal intense par enzymopathie érythrocytaire.- Arch. Fr. Péd., 1962, 19.

116)- SANSONE G.- Pathogénie toxique du favisme.- Minerva Méd., Oct. 1957, 48.

117)- SANSONE G., PIGA A.M., SEGIN G.- Il favismo.- Minerva Méd., Juillet 1958.

118)- SARTOLI E.- Hérédité, facteurs ambiants et

alimentation dans la pathogénie du favisme.- Minerva Méd., Av. 1960, 51.

119)- SCHRIER, KELLERMEYER - The hemolytic effect of primaquine.- J. Lab. Clin. Med., 1959, 54.

120)- SCHWARTZ, TIENE E.- Observations cliniques et sérologiques sur le favisme.- Sang, 1950, 21.

121)- SCHWARTZ, TIENE E. et VULLO C.- Auto-immunisation expérimentale par érythrocytes traités avec extraits de fèves.- Sang, 1955, 26.

122)- SEGNI G.- Nouvelles contributions concernant l'enzymopathie du favisme.- Minerva Péd., Avril 1964, 16.

123)- SHAHIB M.- Quelques considérations sur le favisme au Liban.- Rev. Méd. Moyen-Orient, Fév. 1960, 17.

124)- SHAHIDI N.F., DIAMOND L.K.- Enzyme deficiency in erythrocytes in congenital non spherocytic hemolytic anemia.- Pediatrics, 1959, 24.

125)- SHEBA, ADAM A.- A survey of some genetical characters in Ethiopan tribes.- Am. J. Phys. Anthrop., 1962, 20.

126)- SINISCALCO M., BERNINI L., LATTE B., MOTULSKY A.G.- Favism an thalassaemia in Sardinia and their relationship to malaria.- Nature,1961, 190.

127)- STOESSEL J.M.- Les méthémoglobinémies congénitales.- Thèse, Nancy, 1962.

128)- SUTTON R.N.P.- Erythrocyte G_6PD-D in Trinilad.- Lancet, 1963, 1.

129)- SZEINBERG A., ASHER Y., SHEBA C.- Studies of glutathione stability in erythrocytes of cases with pas history of favism.- Blood, 1958, 13.

130)- SZEINBERG A., DE VRIES A.- A dual hereditary red blood cell defect in one family, hypocatalasemia and G_6PD-D.- Acta Genet. Med. 1963, 12.

131)- SZEINBERG A., OLIVER M.- G_6PD and haemolytic disease of the newborn in Israël.- Arch. Dis. Child., 1963, 38.

132)- TAJ ELDIN S., SAMARRAE AL.- Favism in Iraq.- J. Fac. Med. Bagdad, 1963, 5.

133)- TANAKA K.R., VALENTINE W.N.- Pyruvate kinase deficiency hereditary non spherocytic hemolytic anemia.- Blood, 1962, 19.

134)- TANGHERONI W. et coll.- Détermination de la G_6PD dans les thrombocytes d'enfants affectés de favisme.- Pediatria, Janv.-Fév. 1967, 75.

135)- TANGHERONI W. et coll.- Hérédité du favisme chez des enfants sardes.- Pediatria, Fév. 1967, 75.

136)- TARLOV A., KELLERMEYER R.W.- The hemolytic effect of primaquine.- J. Lab. Clin. Med., 1961, 58.

137)- THOMPSON R.H., TODD J.R. - Estimation of G_6PD in sheep erythrocytes.- Nature, 1964, 201.

138)- VALAES T., DOXIADIS S.A.- Acute hemolysis due to naphtalene inhalation.- J. of Ped., 1963, 63.

139)- VERAS - Considérations sur 73 cas de favisme.- Arch. Franç. Péd., Mars 1961, 18.

140)- VERAS - Quelques nouveaux cas de favisme.- Arch. Franç. Péd., 1952, 9.

141)- VECCHIO, SCHETTINI F., MELONI T.- Etude électrophorétique de la G_6PD érythrocytaire pendant et après la crise hémolytique favique.- Pédiatria, 1965, 73.

142)- VERGNES - Les déficits en G_6PD dans les populations des Andes boliviennes.- Revue d'Hématologie, Juin 1966.

143)- VULLO L., PANIZON F.- The mechanism of hemolysis in favism.- Acta Haemat., 1959, 22.

144)- WALKER D.G. et BOWMAN J.E.- Action in vitro d'un extrait de fève sur le taux de glutathion réduit des hématies.- Proc. Soc. Expér. Biol. Méd., Mars 1960, 103.

145)- ZACCHELLO F., PORQUEDDU G.- La resistenza osmotica delle emazie G_6PD-D et le sur variazioni in relazione alla crisi emolitica da fave. - Acta Paediat. Lat. 1962, 15.

146)- ZACCHELLO F., ZACCHELLO G.- Il contenuto in aqua, sodio e potassio delle emazie con difetto di G_6PD.- Acta Paediat. Lat., 1963,16.

147)- ZINKHAM W.H.- An in vitro abnormality of glutathion metabolism in erythrocyte from normal newborns.- Pediatrics, 1959, 23.

148)- ZINKHAM W.H., CHILDS B.- Effects of vitamin K and naphtalene metabolites on glutathione metabolis of erythrocytes from normal newborn and

patients with naphtalene hemolytic anemia.- Amer. J. Dis. Child., 1957, 94.

149)- ZINKHAM W.H., LENHARD R.E.- Metabolic abnormalities of erythrocytes from patients with congenital nonspherocytic hemolytic anemia.- J. Pediat., 1959, 55.